

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Vergleichende experimentell-neuropsychologische Untersuchung
spezifischer Arbeitsgedächtnisdefizite bei
bipolaren affektiven Störungen und Schizophrenie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Raphael Wilhelm Jung

geboren am: 16.04.1977 in Püttlingen

Tag der Promotion:

Dekan:

Berichterstatter:

1. Zusammenfassung	5
1.1 Deutsch	5
1.2 Englisch	6
 2. Einleitung	 7
2.1 Krankheitsbild der bipolar affektiven Störung	7
2.1.1 Epidemiologie	7
2.1.2 Ätiologie	7
2.1.3 Neuroanatomische Befunde bei bipolaren Störungen	10
2.1.4 Klinische Manifestation und Verlauf der bipolaren Störung	11
2.2 Krankheitsbild der Schizophrenie	13
2.2.1 Epidemiologie	13
2.2.2 Ätiologie	13
2.2.3 Neuroanatomische Befunde bei schizophrenen Patienten	15
2.2.4 Klinische Manifestation und Verlauf der Schizophrenie	16
 2.3 Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses	 18
2.3.1 Beschreibung und Gliederung des Gedächtnisses	18
2.3.2 Modell und Funktion des Arbeitsgedächtnisses	19
2.3.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses	22
2.3.4 Arbeitsgedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten und neuroanatomische Korrelate	25
2.3.5 Arbeitsgedächtnisdefizite bei schizophrenen Patienten und neuroanatomische Korrelate	27
2.3.6 Fragestellung der eigenen Arbeit	29
 3. MATERIAL und METHODEN	 29
3.1. Stichproben	29
3.1.1 Einschlusskriterien	30
3.1.2. Ausschlusskriterien	30

3.2	Versuchsdurchführung	31
3.2.1	Versuchsaufbau	32
3.2.2	Aufgabentypen	34
3.3	Psychopathologische Skalen	36
3.4	Statistische Analyse	37
4.	Ergebnisse	37
4.1	Gesamtgruppensample	38
4.2	Gruppenvergleich der Matched Pairs	40
4.2.1	Vergleich schizophrene Patienten gegen Kontrollen	42
4.2.2	Vergleich bipolare Patienten gegen Kontrollen	42
4.2.3	Krankheitsspezifische Unterschiede/ Vergleich bipolare gegen schizophrene Patienten	43
4.3	Testleistung und Psychopathologie	45
5.	Diskussion	47
6.	Literaturnachweis	55
7.	Publikationen	64
8.	Dank	65
9.	Lebenslauf	66

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Kognitive Defizite werden häufig zum Symptomenkomplex psychotischer Störungen gezählt. Störungen des Arbeitsgedächtnisses wurden in Vorstudien mit gleichem Studiendesign sowohl bei Schizophrenen (Zilles et al., 2006) als auch bipolar affektiv Erkrankten (Gruber et al., 2005) festgestellt.

Bisher gab es keinen direkten Vergleich der Defizitmuster beider Krankheitsbilder. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die diagnostische Spezifität der beobachteten Defizitmuster in den Teilbereichen des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen. Zusätzlich sollten Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie dargestellt werden. Je 21 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und der Diagnose bipolar affektive Störung sowie 21 Kontrollprobanden wurden hinsichtlich des verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses untersucht. Die Gruppen waren nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematcht.

Mit dem Ziel eventuelle Unterschiede der Patientengruppen aufzudecken, wurden diese mit einem modifizierten Sternberg-Paradigma untersucht und es wurde ein anschließendes Interview mit Beurteilung des aktuellen psychopathologischen Befundes anhand standardisierter Skalen durchgeführt. Sowohl schizophrene Patienten als auch Patienten mit bipolar affektiver Störung zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie im verbalen Rehearsal. Im direkten Vergleich zwischen den Patientengruppen waren die Defizite sowohl im verbalen Rehearsal als auch im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Patienten signifikant stärker ausgeprägt als bei bipolaren Patienten. Somit fanden sich zwischen den Patientengruppen lediglich quantitative Unterschiede in den Arbeitsgedächtnisdefiziten, während die qualitativen Defizitmuster keine diagnostische Spezifität aufwiesen. Der erhobene psychopathologische Befund korrelierte in keiner Diagnosegruppe mit den Testergebnissen, was darauf hinweisen könnte, dass die beobachteten Defizite Traitmerkmale beider Erkrankungen darstellen könnten.

1.2 **Englisch**

Deficits in cognitive abilities are often seen as a symptom of psychotic disorders. Previous investigations with study design have shown dysfunctions of the working memory of schizophrenic (Zilles et al., 2006) as well as of bipolar affected individuals (Gruber et al., 2005).

There is no direct comparison of the diseases and their deficiency patterns to date. The objective of this doctoral thesis was to investigate the diagnostic specificity of the deficiency patterns observed in subareas of the working memory. In addition, correlations between the capacity of the working memory and the psychopathology were to be shown.

21 patients diagnosed schizophrenic and a further 21 patients diagnosed with bipolar affective disorder as well as 21 probands were investigated with regard to their verbal and their visual and spatial working memory. The groups were matched according to age, gender and educational level. Possible differences of the patient groups were to be discovered by means of a modified Sternberg paradigm as well as a subsequent interview with an evaluation of their current psychopathological findings based on standardized scales.

Compared to the probands, both schizophrenic individuals as well as patients suffering from bipolar affective disorder showed significant impairments in their visual and spatial working memory as well as in verbal rehearsal. Direct comparison of the patient groups showed that the deficiencies in verbal rehearsal as well as in the area of visual and spatial working memory is much more severe for schizophrenic than for bipolar individuals. Differences between the groups in terms of working memory deficiencies were hence only quantitative; qualitative deficiency patterns did not show any diagnostic specificity. The psycho-pathological report did not correlate with the test results in any diagnosed group. This could mean that the observed deficiencies constitute trait characters of both diseases.

2. Einleitung

2.1 Krankheitsbild der bipolar affektiven Störung

2.1.1 Epidemiologie

Die Angaben zu epidemiologischen Daten bei bipolaren Störungen unterscheiden sich aufgrund unterschiedlicher Definition und deren Anwendung regional und je nach Quellen deutlich. Daher dienen die folgenden Daten aus einem Review von Bland aus dem Jahre 1997 nur als grobe Anhaltspunkte. Die Inzidenzraten in den angegebenen europäischen Studien lagen zwischen 9.2 und 15.2/100000 für Männer und zwischen 7.4 und 32/100000 für Frauen.

Die Lebenszeitprävalenz lag zwischen 0,3 und 1,5% für die Bevölkerungspopulation zwischen dem 18. und 64. Lebensjahr.

Frauen erkrankten im Mittel im 19. Lebensjahr, Männer meist ein Jahr früher.

2.1.2 Ätiologie

Die zurzeit gängige Lehrmeinung über die Entstehung von affektiven Störungen stützt sich auf das Vulnerabilitätsstressmodell. Dabei geht man davon aus, dass eine genetische Disposition in Verbindung mit äußeren Auslösern für das Auftreten einer bipolaren Störung verantwortlich ist.

Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien weisen auf eine genetische Disposition hin. So bezifferten Glahn et al. (2004) in einem Review über Familienstudien bipolarer Patienten das Erkrankungsrisiko für Kinder mit einem erkrankten Elternteil auf 20%. Litten beide Elternteile an der Erkrankung stieg das Risiko auf 60% an.

Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen wurde als dreimal so hoch wie bei zweieiigen Zwillingen angegeben.

Zwar wird durch diese Beobachtungen ein genetischer Hintergrund der Erkrankung impliziert, dieser ist aber trotz der in den letzten Jahren beachtlichen Fortschritten in der genetischen Diagnostik (Assoziations-, Kopplungsstudien, Next Generation Sequenzierung) bisher erst im Ansatz untersucht.

Sicher scheint nach einer Übersichtarbeit von Neale et Sklar (2015) in der Mehrzahl der untersuchten Fälle ein komplexes Vererbungsmuster, im Sinne einer Polygenität, zu sein, wobei Einzelnukleotid-Polymorphismen, Kopienzahlvarianten aber auch seltene de-novo-Mutationen eine Rolle zu spielen scheinen.

In den meisten Studien konnte kein Einzel-Gen im Sinne eines „Kandidaten-Gens“ konstant verifiziert werden und somit allein als krankheitsauslösend angesehen werden, insbesondere da in den Assoziationsstudien im überwiegenden Teil die Einzelnukleotid-Polymorphismen im nicht-codierenden Anteil des Genoms ausgemacht wurden, sodass viele kleinere aber in der Summe relevante Genvarianten an verschiedenen Loci (z.B. in Promoter- oder Enhancer-Regionen) als Krankheitsursache vermutet werden.

Anhand der Genom-wide-Assoziation-Studien ist es möglich einen sogenannten Polygenic-risk-score für das Individuum zu erstellen, wobei hier weiterhin nur ein rein statistischer Wert erhoben wird und keine zwingende Kausalität zur Ausbildung von Krankheitssymptomen gegeben ist. Daher bleibt der klinische bzw. prädiktive Nutzen fraglich.

Gefunden wurde laut Neale et Sklar (2015) weiterhin eine deutliche Überlappung von Schizophrenie und bipolarer Störung bei Einzelnukleotid-Polymorphismen im nicht-codierenden Anteil des Genoms.

Die insbesondere bei de-novo-Mutationen gefundenen Risikoregionen des codierenden Anteils betreffen häufig Translationsvorgänge, welche für Anteile der synaptischen Transmission spannungsabhängiger Calcium-Kanäle verantwortlich gemacht werden.

Als Beispiel wurde in der zitierten Arbeit von Neale et Sklar (2015) das Gen CACNA1C aufgeführt, dessen Variation ein Risikofaktor zur Ausbildung beider Erkrankungen, bipolare Störung und Schizophrenie, darstellt. Für die bipolare Störung allein wird in der Übersichtsarbeit die Zahl konsistent nachgewiesener codierender Genloci-Varianten, welche das Erkrankungsrisiko erhöhen, mit 10 angegeben.

Es wird ersichtlich, dass die vermuteten Suszeptibilitätsgene eine große Heterogenität bezüglich der Funktionalität als auch der Gewichtung bei der Krankheitsentstehung aufweisen und weitere Forschungen zur Aufklärung der Mechanismen notwendig sind.

Äußere Umstände bzw. Einflußfaktoren, welche dann zur Ausbildung einer bipolar-

affektiven Störung beitragen oder diese auslösen können, sind ebenso vielfältig und beinhalten häufig sowohl aktuelle soziale als auch autobiographische Umstände des Erkrankten (z.B. Arbeitsplatzverlust, Tod eines nahe stehenden Menschen, Kindheitserfahrung).

Endstrecke der genetisch determinierten und „reaktiv“ bedingten Faktoren scheint ein Missverhältnis mehrerer neurobiologischer Botenstoffe zu sein. So postulierten z. B. Janowsky und Overstreet in ihrer Arbeit 1990 eine adrenerg-cholinerge Dysregulation bei bipolaren Störungen. Der Ausgleich eines einzelnen Botenstoffes bzw. das Angleichen des Verhältnisses mehrerer Botenstoffe zueinander ist aufgrund dieser und ähnlicher Überlegungen ein Ziel der psychiatrischen Pharmakotherapie (z.B. SSRI, SSNRI).

Sowohl Folge als auch eine mögliche Ursache seelischer Störungen wie der bipolar-affektiven Psychose können Regulationsstörungen unterschiedlicher Hormone, z. B. innerhalb der Hypothalamus-Hypophysenachse sein. Neuroendokrinologische Studien (z.B. Stokes et Sikes, 1991) zeigten entsprechende Fehlregulationen der Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion bei psychiatrischen Patienten.

Es fanden sich bei depressiven Patienten oftmals ein Hypercortisolismus (Stresshypothese der Depression) und eine verminderte TSH-Freisetzung nach TRH-Stimulation.

Nachweislich zeigen sich die Störungen im Bereich der Hormonsysteme sowohl bei unipolaren und bipolaren Störungen als auch bei Schizophrenie. Wobei Kiriike et al. (1988) allerdings in ihrer Arbeit aufzeigten, dass manische Patienten in größerer Anzahl Dysregulationen im Hormonhaushalt aufwiesen als schizophrene Patienten.

Trotz der Vielzahl der zu findenden pathologischen Befunde bei bipolaren Störungen gibt es immer noch keinen wirklich hinreichend belegten und vollständigen Erklärungsansatz zur Krankheitsentstehung. Ob die hier beschriebenen Befunde Ursache, Auslöser oder Folge der Erkrankungen sind, bleibt unklar. Vermutet wird auf neuroanatomischer Ebene eine Dysfunktion innerhalb subkortikal-präfrontaler Netzwerke und innerhalb der an der Stimmungsregulation funktionell mitbeteiligten Strukturen wie beispielsweise der Amygdala (Review von Strakowski et al., 2005).

2.1.3 Neuroanatomische Befunde bei bipolaren Störungen

Der Fortschritt in der medizinischen Bildgebung führte zusammen mit post-mortem Untersuchungen zu erweiterten neuroanatomischen Befunden bei Patienten mit bipolarer Störung. Allerdings besteht nach einem Review von Scherk et al. (2004) eine inkonsistente Lage über die hirnstrukturellen Veränderungen bei affektiven Psychosen. Einige häufig replizierte, aber nicht in jeder Studie bestätigte Befunde sind hier aufgeführt.

Als strukturelle Merkmale bei bipolaren Patienten fanden Altshuler et al. (1991) ein vermindertes Temporallappen- sowie ein erhöhtes Thalamusvolumen. Ein erhöhtes Amygdalavolumen fand sich in einer Nachfolgestudie von Altshuler et al. (1998) als zusätzlicher Befund.

Eine Volumenminderung, die von den Autoren Lopez-Larson et al. (2002) im Sinne einer kortikalen Atrophie ausgelegt wurde, zeigte sich im Bereich des präfrontalen Cortex (im rechten mittleren und unteren sowie im linken oberen und mittleren präfrontalen Cortex). Eine Atrophie des Kleinhirnwurms konnten DelBello et al. (1999) in einem Kollektiv bipolarer Patienten nachweisen. Dies traf vor allem auf eine Subgruppe von Patienten mit einer Häufung manischer Episoden zu.

Aylward et al. (1994) dokumentierten ein erhöhtes Volumen des Nucleus caudatus bei bipolaren männlichen Probanden und einer Hyperintensität in der weißen Substanz des Frontallappens.

Ein von Sassi et al. (2001) als reduziert gemessenes Hypophysenvolumen könnte in Verbindung mit den im obigen Kapitel beschriebenen Hormonbefunden stehen.

Die häufig beschriebenen Veränderungen im präfrontalen Cortex, im Sinne einer Volumenminderung, und den Basalganglien, die meist in ihrem Volumen als vergrößert dargestellt werden, scheinen schon zu Beginn der Erkrankung vorhanden zu sein und könnten möglicherweise der Frühdiagnostik dienen. Andere Befunde, wie Veränderungen im Kleinhirnwurm und der Seitenventrikel, entwickeln sich wahrscheinlich mit zunehmender Krankheitsdauer und sind möglicherweise als Korrelat der Krankheitsprogression anzusehen (Review von Strakowski et al., 2005).

2.1.4 Klinische Manifestation und Verlauf bei bipolaren Störungen

Bei bipolaren Störungen handelt es sich um eine affektive Störung, die durch einen Wechsel zwischen depressiven und manischen Stimmungslagen gekennzeichnet ist. Dazwischen bestehen Phasen, in denen eine euthyme Stimmungslage vorliegt. Der manischen Phase folgt häufig eine depressive Nachschwankung. Die einzelnen Phasen können in ihrer Länge variieren.

Die Länge der symptomfreien Zeit ist durch die Phasenfrequenz bestimmt. Die Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Phasen wird als Zyklusdauer bezeichnet und variiert interindividuell.

Der Begriff „rapid cycling“ wird in der Literatur unterschiedlich verwendet. In der Mehrzahl der Fälle beschreibt er eine Phasenzahl von vier pro Jahr.

Im Durchschnitt erlebt ein Patient sechs manische und anschließende depressive Episoden der Erkrankungen im Laufe seines Lebens.

Einer Meta-Analyse von Angst et Sellaro (2000) zufolge ist die Prognose für diese Erkrankung trotz moderner Behandlungsmethoden immer noch ernüchternd. Nach dieser Arbeit sind durchschnittlich 20% des Lebens der erkrankten Personen bestimmt von manischen und depressiven Episoden. Die Episoden dauerten im untersuchten Kollektiv im Schnitt drei Monate. Die Prognose bei Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter ist besonders schlecht, da Verläufe mit inkompletter Remission der Symptomatik häufig und die Chronifizierungs- sowie die Suizidraten besonders hoch sind.

Die Symptomatik ist abhängig von der vorliegenden Phase und umfasst sowohl in der depressiven als auch in der manischen Phase psychische, psychomotorische sowie psychosomatisch-vegetative Beschwerden.

In der depressiven Phase zeigen die Patienten die Leitsymptome depressive Verstimmung, Antriebs- und Denkhemmung sowie häufig Schlafstörungen. Viele Patienten beschreiben ein Gefühl der Gefühllosigkeit, zeigten sich interessen- und initiativlos und können nur schwer Entscheidungen treffen. Das Denken dreht sich oft um das vermeintliche eigene Versagen. Dieses Verhalten kann sich bis zum Grübelzwang verstärken.

Die Maximalvariante und potentiell lebensbedrohliche Komplikation ist der depressive Stupor, in dem der in seiner Psychomotorik erstarrte Patient keine erkennbaren Reaktionen auf äußere Reize zeigt.

Häufige vegetative Begleitsymptome in einer depressiven Episode sind Obstipation, Schlafstörungen, Potenz- und Libidostörung, Zyklusunregelmäßigkeiten und Appetitverlust. Unspezifische somatische Beschwerden wie Engegefühl im Hals oder in der Brust, Atemnot oder diffuse Schmerzen können zusätzlich vorliegen.

Wahnhaftige Symptome sind ebenfalls möglich. Es zeigen sich beispielsweise Verarmungs-, Versündigungs- oder ein nihilistischer Wahn.

Die soziale Isolation und das Gefühl der Wertlosigkeit führen zu einem erheblichen Suizidrisiko beim Erleiden der Erkrankung, wobei das höchste Suizidrisiko bipolar erkrankte Patienten in der Zeit des Wechsels von gehobener oder auch depressiver Stimmung zur normalen Stimmungslage haben.

Die manische Phase zeichnet sich durch eine beim Patienten dysphorische oder inadäquat gehobene Stimmung, eine Antriebssteigerung, ein beschleunigtes Denken, das bis zur Ideenflucht gesteigert sein kann sowie durch eine Selbstüberschätzung der eigenen Fähigkeiten aus. Dies führt beim Betroffenen zu Hyperaktivität, Rededrang und einem reduzierten Schlafbedürfnis. Die Selbstüberschätzung steigert sich nicht selten bis zum Größenwahn. Distanzlosigkeit und eine oft gleichzeitig bestehende Enthemmung führen zu sozialen Konflikten und sind vom Patienten in der anschließenden euthymen Phase oft am schwersten zu verstehen und zu verarbeiten.

In der manischen Phase fehlt vielen Patienten häufig die Krankheitseinsicht, sodass unter Umständen ein Unterbringungsbeschluss bei bestehender Eigengefährdung zur Durchführung einer stationären Therapie erforderlich ist.

In Bezug auf die für diese Arbeit interessanten kognitiven Defizite sind unterschiedliche Entwicklungen innerhalb der Krankheit beschrieben worden.

Verläufen mit persistierenden kognitiven Defiziten und dauerhaft beeinträchtigter Gedächtnisleistung stehen völlige Remissionen der Symptomatik gegenüber (Review von Quraishi et Frangou, 2002).

So wurden kognitive Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses in einer Arbeit von Martinez-Aran et al. (2004) sowohl in der manischen Phase als auch in der euthymen und depressiven Phase nachgewiesen. Das Persistieren einer kognitiven Beeinträchtigung in euthymen Phasen scheint nach dieser Arbeit ein Marker für einen schlechten klinischen Verlauf der Erkrankung zu sein.

2.2 Krankheitsbild der Schizophrenie

2.2.1 Epidemiologie

Laut Gesundheitsamt des Bundes vom Mai 2010 beträgt die Inzidenz der Erkrankung in der BRD etwa 0,02 % (entsprechend etwa 15.600 Neuerkrankungen/Jahr).

Die Geschlechterverteilung wird als nur gering unterschiedlich angegeben. Der Krankheitsbeginn liegt bei Männern meist zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr, bei Frauen zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr.

Faris und Dunham stellten 1939 ein erhöhtes Krankheitsrisiko für Angehörige „sozialer Unterschichten“ fest. Dieser Effekt war in ihrer Arbeit nur in Großstädten nachzuweisen. In der social drift/social selection-Hypothese wird dieser Sachverhalt mit einem sozialen Abrutschen von an Schizophrenie Erkrankten im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte erklärt (Dohrenwend et al., 1992). Das heißt, dass es unter anderem durch die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen, wie z.B. der des Arbeitsgedächtnisses, in Verbindung mit einer produktiven Symptomatik häufig zur sozialen Desintegration, z.B. durch den Verlust des Arbeitsplatzes, kommen kann und dadurch ein sozialer Abstieg erfolgt.

2.2.2 Ätiologie

Ebenso wie bei den affektiven Störungen geht man heutzutage von einer multifaktoriellen Krankheitsgenese der Schizophrenie aus. Das heißt, auf dem Boden einer genetischen Disposition bildet sich, ausgelöst durch äußere Stressoren, die Symptomatik beim Patienten aus (Vulnerabilitätsstreßmodell).

Die genetische Disposition scheint bei dieser Erkrankung durch Familienstudien gesichert. Nach Bailer et al. (2000) ist zu beobachten, dass, trotz einer breiten Variation der Lebenszeitprävalenz, eine höhere Häufigkeit der Erkrankung bei Kindern betroffener Familien (1-16%) im Vergleich zu Nachkommen gesunder Familien (0-2%) zu verzeichnen ist.

In Zwillingsstudien zeigten sich bei eineiigen Zwillingen Konkordanzraten von 45-70%.

Das soziale Umfeld, in dem das Kind aufwächst, ist bei erkrankten Eltern als ein Stressfaktor mit hoher Gewichtung anzusehen.

In einer Studie von Tienari et al. (2004) wurden adoptierte Kinder schizophrener Mütter in unterschiedlichen sozial belasteten Milieus nachuntersucht. Es zeigte sich, dass das Erkrankungsrisiko in konfliktreichen sozialen Verhältnissen mit 13% gegenüber dem Erkrankungsrisiko in konfliktarmen sozialen Verhältnissen (4.9%) deutlich erhöht war. Allerdings konnte in Adoptionsstudien auch gezeigt werden, dass die genetische Disposition schwerer zu wiegen scheint als die soziale Prägung. So haben Kinder von schizophreniekranken Eltern, die aber bei nicht erkrankten Pflegeeltern aufwachsen, ein höheres Erkrankungsrisiko als Adoptivkinder von gesunden leiblichen Eltern, die bei erkrankten Pflegeeltern aufwachsen (Mueser, 2004).

Bei den hieraus ableitbaren genetischen Grundlagen der Krankheitsentstehung geht man aber, ebenso wie bei bipolar affektiven Störungen, auch bei der Schizophrenie in der Mehrzahl der Fälle nicht von einem monogenetischen Erbgang aus. Anhand der vorliegenden Assoziationsstudien und Kopplungsanalysen leiteten Neale et Sklar (2015) das Vorhandensein mehrerer Suszeptibilitätsgene bei Manifestation einer Schizophrenie als genetische Ursache ab. Hierbei scheinen Einzelbasenpolymorphismen und Kopienzahlvarianten die größte Rolle zu spielen. Es liegen also in der Mehrzahl der Fälle viele kleinere Genveränderungen vor, die in ihrer Summe krankheitsauslösend wirken können. Analog zu der bipolaren Störung finden sich große Anteile der gefundenen Veränderungen im nicht-codierenden Anteil des Genoms.

Kandidatengene im codierenden Anteil stützen laut Neale et Sklar bereits vorhandene biologische Thesen zur Schizophrenieentstehung, da sie teilweise für Subtypen von Dopaminrezeptoren verschlüsseln (z.B. DRD2 für den D2-Subtyp), führen aber auch zu neuen, therapeutisch relevanten, Ansätzen. Hierzu zählen die Gene GRM3, GRIN2A, SRR und GRIA1, welche in die glutamaterge Neurotransmission und die synaptische Plastizität involviert scheinen, sowie die teilweise auch bei der bipolaren Störung relevanten Kandidatengene CACNA1C, CACNB2 und CACNA1I, die mit der Ausbildung und Funktionsweise spannungsabhängiger Calciumkanäle in Verbindung gebracht werden.

Unabhängig der weiter noch nicht entschlüsselten direkten Krankheitsursache existiert eine Vielzahl von pathologischen Befunden, die bei an Schizophrenie erkrankten Personen nachweisbar sind.

Biochemische und pharmakologische Erkenntnisse über die Pathomechanismen der Schizophrenie brachten bisher den größten therapeutischen Nutzen.

So scheint die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika auf einer Blockade der D2-Rezeptoren im meso-limbischen System zu beruhen. Dopaminagonisten können umgekehrt eine produktive Symptomatik auslösen. Von diesen Beobachtungen ausgehend wurde geschlossen, dass bei Schizophrenie das dopaminerge System permanent und vollständig überaktiv ist.

Mit zunehmender Identifikation von dopaminergen Untersystemen, beruhend auf der Vielzahl der Rezeptorsubklassen, wird aber deutlich, dass eher eine Dysregulation im Zusammenspiel dieser Systeme vorliegt (Review von Harrison, 1999).

So wird mittlerweile eine Unteraktivität im präfrontalen Cortex für die Negativ-Symptomatik (sozialer Rückzug, Sprachverarmung, Affektverflachung, Antriebsarmut) und die kognitiven Defizite der schizophrenen Patienten verantwortlich gemacht. Eine erhöhte Dopaminkonzentration im meso-limbischen System hingegen wird als Auslöser der Positiv-Symptomatik (Halluzinationen, formale Denkstörung, inhaltliche Denkstörung, Wahn) angesehen (Davis, 1991).

Ungeklärt ist, ob ein reiner Dopaminüberschuss, eine Rezeptorhypersensibilität und/oder eine Dichteerhöhung der Rezeptoren vorliegen. Entsprechende Befunde sind in vielen Arbeiten in unterschiedlichen Hirnregionen nachgewiesen (Harrison, 1991).

Da einige atypische Neuroleptika, wie Clozapin, auch in das serotonerge System eingreifen und häufig zu einer Besserung der Negativsymptomatik führen, wird auch dieses Transmittersystem weiter beforscht. Wie bei Dopamin besteht auch bei Serotonin die Schwierigkeit in der Identifikation der Subsysteme der Rezeptorklassen und deren unterschiedliche Verteilung innerhalb des Gehirns (Harrison, 1991).

2.2.3 Neuroanatomische Befunde bei schizophrenen Patienten

Als allgemein morphologische Hirnveränderungen wurden von Bersani et al. (2006) sowohl die Seitenventrikel als auch die äußeren Liquorräume bei einer Subgruppe der Patienten als erweitert beschrieben. Diese Befunde wurden als Zeichen einer kortikalen Atrophie ausgelegt. Zudem wurde in dieser Arbeit eine Asymmetrie der Ventrikel dargestellt (rechter Ventrikel größer als der linke). Auch im Bereich der cerebellären

Zisternen zeigte sich eine signifikante Erweiterung, welche allerdings mit einem höheren Alter und einem späteren Krankheitsbeginn in Verbindung gebracht wurde.

Aylward et al. (1994) hingegen konnten in einer MRT-Studie eine Abweichung der Größe der in der hinteren Schädelgrube gelegenen Strukturen nicht nachweisen.

Beschrieben wurde auch eine generelle bilaterale Volumenreduktion im Temporallappen (Johnstone, 1989).

Nach einem Review von Wright et al. (2000) lassen sich die Befunde der Volumenmessungen bei schizophrenen Patienten als eine Abnahme des Gesamtzerebrallvolumens bei einer Vergrößerung der Ventrikelräume zusammenfassen. Eine Volumenreduktion betrifft laut dieser Arbeit auch die beiden Mandelkerne sowie den rechten und linken Gyrus parahippocampalis. Diese Befunde werden von einem Review von Shenton et al. (2001) bestätigt und um die Beschreibung einer abnormalen Veränderung im Bereich des unteren Parietallappens (Gyrus angularis und supramarginalis) ergänzt.

2.2.4 Klinische Manifestation und Verlauf der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine psychische Störung, die zu pathologischen Veränderungen der formalen Denkabläufe, der inhaltlichen Denkprozesse aber auch der Wahrnehmung, des Antriebes und der Affektivität beim Betroffenen führt. Der durch diese Symptome bedingte Realitätsverlust führt häufig zur Abnahme der kognitiven Leistungen und dadurch nicht selten zur Desintegration im Alltag.

Das Krankheitsbild zeichnet sich durch eine Vielzahl von Symptomen und Verläufen aus, sodass die unterschiedlichen Erscheinungsformen zu einer Subklassifikation der Erkrankung in der ICD-10-Klassifikation geführt haben.

Neben der heute im Klinikalltag gebräuchlichen ICD-Klassifikation der Schizophrenie existieren weitere Beschreibungen und Einteilungen der Schizophreniesymptome. So unterscheidet man nach Kurt Schneider (1887-1967) die Schizophreniesymptome ersten und zweiten Ranges. Die Patienten können als Symptome ersten Ranges Wahnwahrnehmungen, teilweise dialogisierende akustische Halluzinationen, Gedankenlautwerden, Gedankenentzug, Gedankeneingebung sowie Gedankenausbreitung und leibliche Beeinflussungserlebnisse zeigen. Symptome zweiten Ranges nach Schneider sind unter anderem Wahneinfälle, andere als oben

genannte Halluzinationen (wie z.B. optische oder olfaktorische) und Affektveränderungen.

Weist ein Patient Symptome ersten Ranges auf, so ist nach K. Schneider die Diagnose Schizophrenie zu stellen, wohingegen beim alleinigen Vorliegen von Symptomen zweiten Ranges eine Schizophrenie weniger wahrscheinlich ist.

Ein parallel existierendes Konzept von Eugen Bleuler (1857-1939) unterteilt die Symptomatik in Grundsymptome wie formale Denkstörungen (Denkzerfahrenheit, Gedankenabreißen, Gedankenjagen, Perseverationen, ...), Störungen der Affektivität, Antriebsstörungen und Autismus sowie akzessorische Symptome wie inhaltliche Denkstörungen (Wahnidee, Wahneinfälle, ...), Halluzinationen und katatone Symptome.

Unter therapeutisch-medikamentösen Gesichtspunkten wird aber auch die aus der älteren englischen Psychiatrieliteratur stammende Einteilung in Positiv- und Negativsymptome im Klinikalltag verwandt, wobei die Positivsymptome überwiegend den Erstrangsymptomen K. Schneiders entsprechen. Die Negativ- oder Minussymptomatik setzt sich aus Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie sowie Aufmerksamkeitsstörungen zusammen.

Zu den oben beschriebenen Symptomen tritt häufig eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten auf. Dies zeigt sich in Alltagssituationen häufig in Störungen des Kurzzeitgedächtnisses. Das erschwert die Aktivität des alltäglichen Lebens der Patienten. Sowohl im privaten als auch im beruflichen Umfeld kommt es häufig zu Frustrationen und Konfliktsituationen, da bereits einfache kognitive Leistungen (geordnete Gespräche führen, Telefonnummern merken) durch eine verminderte Reaktionszeit und Denkgeschwindigkeit zu einer Überforderung führen können. Eine weitere Subtypisierung auf dem Boden unterschiedlicher Symptomenausprägung kann hier nur erwähnt werden. So existieren die hebephrene, katatone, paranoid-halluzinatorische und die undifferenzierte Schizophrenie sowie die Schizophrenia simplex.

Die durch die Heterogenität der Erkrankung bedingte, sich in der Vielzahl der obig beschriebenen Einteilungen ausdrückende Vielfalt der Symptome zeigt, dass eine pathognomonische Symptomatik und ein allgemeingültiger Verlauf der Schizophrenie nicht beschrieben werden können.

2.3 Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses

2.3.1 Beschreibung und Gliederung des Gedächtnisses

Betrachtet man die Grundlagen von Lernvorgängen, die letztendlich die Voraussetzungen für die kognitive menschliche Entwicklung liefern, stellt sich das Gedächtnis als zentrale Instanz dar. Erlebtes und erlerntes Wissen zu speichern und je nach Situation bewusst oder unbewusst zu reproduzieren, ist die wesentliche Funktion des Gedächtnisses. Aber auch die Filterung und die Trennung von wichtigen und unwichtigen Fakten beruht auf der Funktionsfähigkeit des Gedächtnisses.

Die Unterteilung des Gedächtnisses erfolgt nach den Gedächtnisinhalten sowie der Speicherdauer der Information.

Als erste Instanz der Informationsverarbeitung sieht man das Ultrakurzzeitgedächtnis an, das sensorische Reize für den Zeitraum von unter einer Sekunde speichert und je nach Relevanz an die nächste Instanz, das Arbeitsgedächtnis (auch Kurzzeitgedächtnis genannt), weitergibt.

Das Arbeitsgedächtnis verarbeitet und behält die Information für Sekunden bis Minuten. Die Kapazität ist stark begrenzt (etwa 10 Items) und biologisch liegen wahrscheinlich elektrische Prozesse auf neuronaler Ebene zugrunde.

Das Langzeitgedächtnis verfügt über unbegrenzte Speicherdauer für eine potentiell unbegrenzte Informationsmenge. Als neurobiologische Korrelate vermutet man eine Zunahme synaptischer Kontakte sowie Veränderungen auf zellulärer Ebene (Proteinsynthese, DNA/RNA-Synthese).

Folgt man der Einteilung von Squire (1992), untergliedert man das Langzeitgedächtnis nach seinen Inhalten. Hier steht einem expliziten (=deklarativen) Gedächtnis ein implizites (nondeklaratives, prozedurales) Gedächtnis gegenüber.

Das Explizite, dessen Inhalte mit Worten ausdrückbar sind, unterteilt sich weiter in ein semantisches (Faktenwissen, Weltwissen) und ein episodisches Gedächtnis (z.B. Meilensteine der eigenen Entwicklung).

Das Erinnern von bewussten oder unbewussten Bewegungsmustern ist die Aufgabe des prozeduralen Gedächtnisses.

Anhand von Läsionsstudien und spezifischen Krankheitsbildern (z.B. Morbus Alzheimer) wurden unterschiedlichen Anteilen des Gedächtnisses verschiedene Gehirnregionen zugeordnet.

So wird der präfrontale Cortex als Sitz des Kurzzeitgedächtnisses angesehen. Die Langzeitgedächtnisfunktion soll vom gesamten Cortex, abhängig vom Gedächtnisinhalt, übernommen werden (Assoziationscortex, sekundär auditiver Cortex, motorischer Cortex, visueller Cortex).

Die Konsolidierung (das Wiedererinnern) von Informationen soll über unterschiedliche Netzwerke ablaufen. So ist die Konsolidierung von impliziten emotionalen Fakten an die Amygdala, die von motorischen impliziten Gedächtnisinhalten ans Kleinhirn und das Wiedererinnern von Handlungsmustern an die Basalganglien gebunden.

Das anatomische Korrelat der Informationsweitergabe vom Kurzzeit- an das Langzeitgedächtnis wird häufig als Variante des Papezkreises beschrieben (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus, Fornix, Corpora mamillaria, Thalamus).

Bei Zerstörung einer dieser Strukturen können Patienten neue Inhalte nicht länger als zwei Minuten speichern.

Mit Fortschreiten der PET und fMRT-Technik und den damit hinzukommenden Befunden wird deutlicher, dass keine eindeutige Zuordnung von einzelnen Hirnregionen zu Gedächtnisfunktionen möglich ist. Vielmehr werden zunehmend Netzwerke identifiziert, die vielfältige Aufgaben innerhalb der Gesamtgedächtnisfunktion übernehmen.

2.3.2 Modell und Funktion des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis als Subkomponente des Gedächtnisses dient weniger der Speicherung als mehr einer ersten Verarbeitung von Daten. Dies setzt aber ein kurzfristiges Behalten von Informationen voraus. Somit ist ein intaktes Arbeitsgedächtnis eine Grundlage für das Erlernen neuer Fähigkeiten und das Lernen neuer Fakten.

Das gängige Modell des Arbeitsgedächtnisses stammt von Alan Baddeley und Graham J. Hitch aus dem Jahre 1974. Es unterlag im Laufe der Jahre einigen Modifikationen und wurde von Baddeley 2003 erweitert. Das Arbeitsgedächtnis bildet in der Erstform dieses Modells ein System, das aus der phonologischen Schleife, dem visuell-räumlichen Skizzenblock und einer zentralen Exekutive besteht.

Die phonologische Schleife speichert in einer Gedächtnisspur, dem phonologischen Speicher, verbale Informationen in Form von Lauten über wenige Sekunden. Durch

einen sogenannten Rehearsalmechanismus ist ein innerliches Wiederholen der Information und eine theoretisch unbegrenzte Dauer der Speicherung möglich. Der Rehearsalmechanismus dient also zum „Auffrischen“ der im phonologischen Speicher abgelegten Information. Dieser Mechanismus kann auch zur Verschlüsselung und damit verbundener Speicherung visueller, aber benennbarer Eindrücke genutzt werden (Buchstaben und Wörter).

Durch fMRT-Untersuchungen wurden die aktivierten Regionen dieses Subsystems lokalisiert (siehe S.22 Kapitel 2.3.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses).

In experimentalpsychologischen Untersuchungen war erkennbar, dass der Rehearsalmechanismus durch unterschiedliche Faktoren beeinflussbar ist.

So stören beispielsweise eine zunehmende Artikulationslänge des zu speichernden Items (mehrsilbige Worte werden schlechter behalten als einsilbige =Wortlängeneffekt), die phonologische Ähnlichkeit von Items (=Ähnlichkeitseffekt) sowie zusätzliche Wörter wie Artikel (=phonologische Unterdrückung) das kurzfristige Behalten der Items im phonologischen Speicher.

Der Rehearsalmechanismus hält also die Information im Speicher, wenn er innerhalb der Zeitspanne angewandt wird, in der das Item in der phonologischen Schleife enthalten ist (Baddeley, 2003). Diese Zeitspanne ist auf etwa zwei Sekunden begrenzt, sodass mehrsilbige Wörter möglicherweise diese Zeitspanne überschreiten.

Die phonologische Schleife ist zum Erlernen einer Sprache (Muttersprache oder Fremdsprache) unverzichtbar.

Eine ähnliche Funktion wird dem visuell-räumlichen Skizzenblock zugeschrieben. Allerdings werden innerhalb dieses Netzwerkes räumliche und / oder objektbezogene Informationen verarbeitet. Die Arbeit des Skizzenblockes kann ebenfalls, wie die phonologische Schleife, durch konkurrierende Informationen unterbrochen werden.

Die verarbeiteten visuellen Informationen sollen hauptsächlich der Objekterkennung und der geographisch-räumlichen Orientierung dienen. Aber auch im Bereich des Sprachverständnisses, im Sinne einer Vorstellung des Gesagten, kann der Skizzenblock eine wesentliche Rolle (Baddeley, 2003) spielen.

Als eine übergeordnete Einrichtung für die anderen Systeme wurde von Baddeley die zentrale Exekutive in das Modell eingeführt. Diese Subkomponente soll für die gerichtete Aufmerksamkeit, für die Koordination der Teilbereiche des

2.3.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses

Unter Zuhilfenahme der funktionellen Kernspintomographie wurde bereits vielfach versucht, die Komponenten des Arbeitsgedächtnisses zu lokalisieren. Mittels geeigneter Testverfahren (Sternberg-Paradigma, n-back-Task) konnten diese wiederholt als neuronale Netzwerke dargestellt werden.

Die Schwierigkeit bei der Auswertung von Studien, die entsprechende Netzwerke zu identifizieren suchen, liegt darin, dass die Aufgabenstellungen häufig in ihrer Schwierigkeit und auch in der Komplexität variieren, sodass eine unterschiedlich starke Aktivierung der zu untersuchenden Gehirnregionen in den verschiedenen Studien die Folge ist.

Auch werden teilweise bei den verwendeten Testverfahren andere nicht arbeitsgedächtnisspezifische Regionen als Ausdruck zusätzlicher kognitiver Verarbeitungsprozesse aktiviert, was wiederum Interpretationen der Aktivierungsmuster erschwert. Dieses Problem nimmt mit der Komplexität der Testverfahren zu.

Mit dem modifizierten Sternberg-Paradigma, welches auch in der hiesigen Arbeit verwendet wurde (siehe S.31 Kapitel 3.2. Versuchsdurchführung), führte Gruber (2003) eine fMRT-Studie durch und konnte bei gesunden Probanden Aktivierungsmuster in Form kortikaler Netzwerke beim Lösen der einzelnen Gedächtnisaufgaben darstellen.

Bei der Überprüfung der phonologischen Schleife in der artikulatorischen Rehearsal-Bedingung (innerliches Wiederholen einer sprachlichen Information) fanden sich hauptsächlich linkshemisphärisch frontal (Gyrus präcentralis) und parietal (Broca-Region, Stammganglienbereich mit Caput nuclei caudati) und im kontralateralen Cerebellum gedächtnisspezifische Aktivierungen.

Unter artikulatorischer Suppression des Rehearsalmechanismus (innerliches Zählen von 1 bis 4 statt des innerlichen Wiederholens der zu merkenden sprachlichen Information) zeigte sich ein bilaterales Netzwerk bestehend aus Gyrus frontalis medius, inferiorem Parietallappen und vorderem cingulärem Cortex. Eine visuelle Suppressionsbedingung führte zu keiner Änderung des Aktivierungsmusters. In einer Arbeit von 2001 mit ähnlichem Versuchsaufbau zeigten sich gleiche Aktivitätsmuster.

Das unter der artikulatorischen Suppression durch die Arbeitsgedächtnisleistung aktivierte präfrontal-parietale Netzwerk des verbalen Arbeitsgedächtnisses könnte nach Gruber ein evolutionsbiologisch altes Netzwerk sein, das einen nicht-artikulatorischen

Mechanismus zur Aufrechterhaltung von phonologischen Informationen im Sinne eines phonologischen Speichers darstellen könnte.

Die den visuell-räumlichen Anteil des Arbeitsgedächtnisses testende Aufgabe führt zur Aktivierung eines bilateralen Netzwerkes (Anteile von: posteriorer Sulcus frontalis superior, Sulcus intraparietalis, Sulcus präcentralis, Sulcus intraoccipitalis, Sulcus occipitotemporalis, Cerebellum).

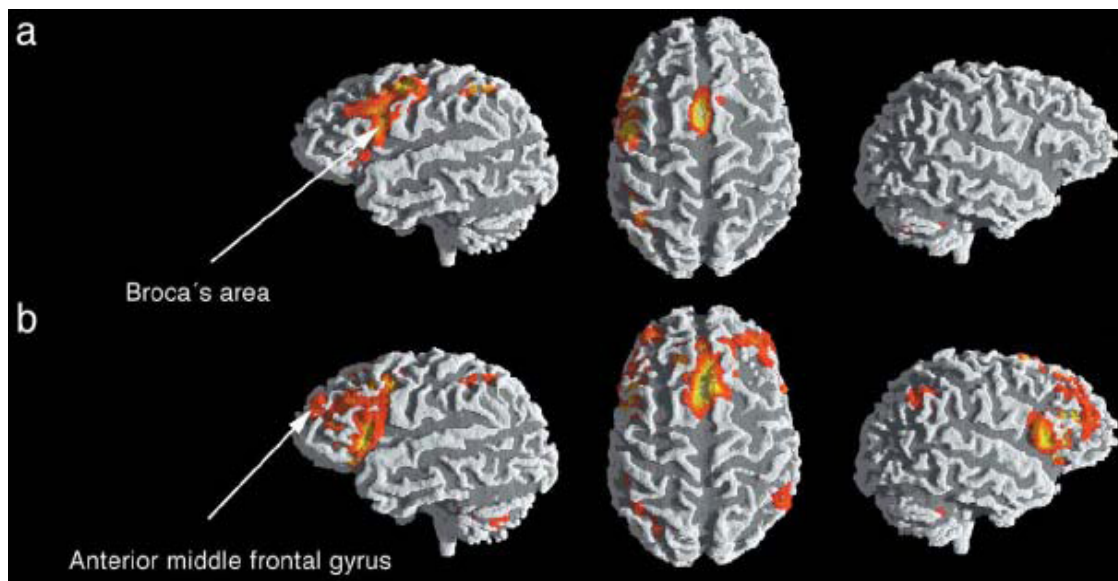


Abb. 2: Aktivitätsmuster der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei a) aktivem Rehearsalmechanismus sowie b) unter artikulatorischer Suppression (Gruber, 2003)

Nur rechtshirnig waren der Gyrus frontalis medius, der inferiore Parietallappen und der inferiore Temporallappen in der Aktivierung gesteigert.

Unter der artikulatorischen Suppression des Rehearsal-Mechanismus wurden keine Aktivitätsänderungen des oben beschriebenen Netzwerkes festgestellt.

Die visuell-räumliche Suppression führte zu keiner zusätzlichen Aktivierung im Cortex aber zu einer Reduzierung der Aktivität im beschriebenen Netzwerk.

Nach Gruber konnten also in dieser Studie zwei domänenspezifische kortikale Netzwerke zur Aufrechterhaltung phonologischer Informationen und zur Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen nachgewiesen werden. Die verbale Arbeitsgedächtniskomponente zeigte hierbei einen dualen Aufbau.

Zusätzlich fand sich eine von der Modalität der Gedächtnisinhalte unabhängige aber dennoch gedächtnisbezogene Hirnaktivierung im rechten Gyrus frontalis medius, im

rechten supplementär motorischen Cortex sowie bilateral in anterioren und mittleren Anteilen des Sulcus intraparietalis. Der theoretisch angenommene episodic buffer könnte in diesen Bereichen lokalisiert sein.

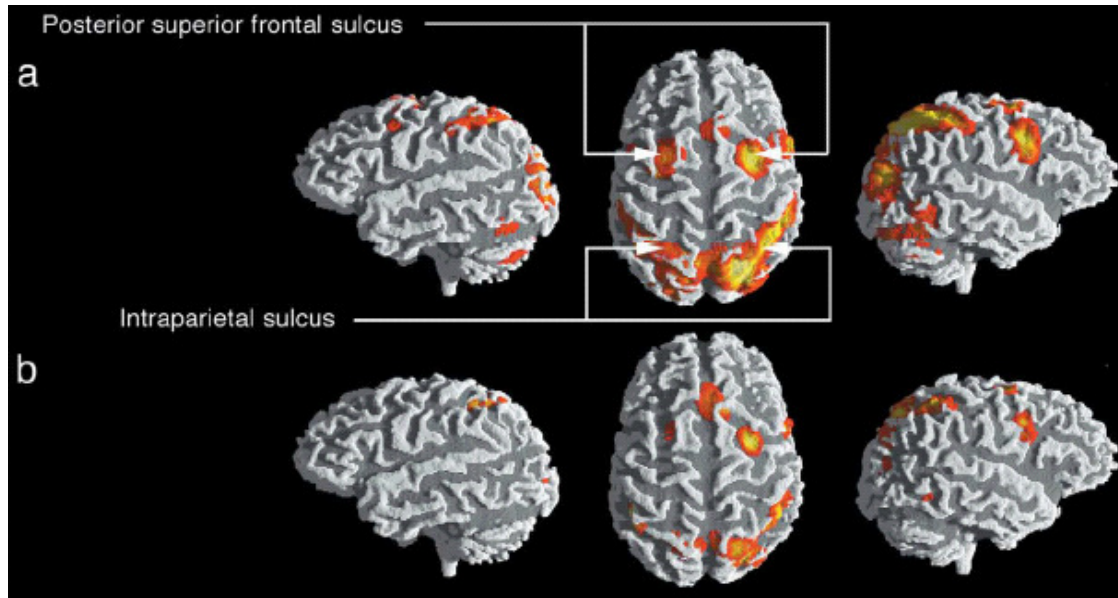


Abb. 3: Aktivitätsmuster der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei a) aktivem Rehearsal-Mechanismus sowie b) unter visuell-räumlicher Suppression (Gruber, 2003)

In einer Positronenemissionstomographie-Studie von Reuter-Lorenz et al. (2000) fand sich eine Beziehung des Alters des Probanden zur Lateralisation des Arbeitsgedächtnisses. Für jüngere Erwachsene galt, dass das verbale Arbeitsgedächtnis vorwiegend linkshemisphärisch und das räumliche Arbeitsgedächtnis rechtshemisphärisch lokalisiert war. Ältere Erwachsene zeigten hingegen ein bilaterales Aktivitätsmuster für beide Gedächtnisleistungen.

Dies könnte darauf hinweisen, dass sich die Lokalisation der entsprechenden Netzwerke im Laufe des Lebens ändert; möglicherweise im Sinne einer Kompensation von stattgefunden Substanzverlusten (z.B. mikroangiopathische Veränderungen).

Dies wiederum könnte die Inkonstanz der in der Literatur zu findenden fMRT-Befunde in Bezug auf die Lokalisation der Teilkomponenten des Arbeitsgedächtnisses erklären helfen.

2.3.4 Arbeitsgedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten und neuroanatomische Korrelate

Die Frage, ob kognitive Einschränkungen bei bipolar Erkrankten als Traitmerkmale (d.h. zeitstabile Krankheitsmerkmale) anzusehen sind, wird durch die derzeitige Studienlage unterschiedlich beantwortet.

Unklar ist, ob der Schweregrad der Einschränkungen im Vergleich zu an Schizophrenie Erkrankten geringer oder gleich hoch ist und ob diese Defizite, wenn vorhanden, eher selektive Gedächtnisdomänen betreffen oder sich als ein genereller kognitiver Abbau darstellen. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Defizite bei bipolaren Patienten mehr an den Schweregrad der Symptomatik der Grunderkrankung und deren Verlauf gebunden sind.

Bearden et al. (2001) stellten fest, dass generelle signifikante kognitive Defizite besonders bei älteren Patienten und Patienten mit chronischen Verläufen vorliegen.

Sie brachten diese Defizite in ihrem Review mit Läsionen der weißen Substanz im Frontallappen und in den Basalganglien in Verbindung.

Andere Studien zeigten hingegen selektive Beeinträchtigungen im Bereich der Exekutivfunktionen und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses auch bei euthymen bzw. remittierten bipolaren Patienten (z.B. Rubinsten et al. 2000).

Nach einer Meta-Analyse von Robinson et al. (2006) stellte sich das verbale Arbeitsgedächtnis ebenfalls zusammen mit einer defizitären Exekutive beeinträchtigt dar. Es wurde aber in dieser Arbeit nicht ersichtlich, ob die Exekutivfehlfunktion die verbale Gedächtnisstörung bedingt oder ob eine Störung in beiden Subsystemen unabhängig voneinander vorliegt.

Ebenfalls bei einem euthymen Patientenkollektiv wiesen Thompson et al. (2005) defizitäre Testleistungen sowohl im verbalen und im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis als auch in der Exekutivfunktion nach.

Gläser (2006) wies mit dem auch bei der hier vorliegenden Arbeit verwendeten modifizierten Sternberg-Paradigma eine signifikante Beeinträchtigung euthymer bipolarer Patienten sowohl im verbalen als auch im visuell-räumlichen Anteil des Arbeitsgedächtnisses nach.

Aus einer Metaanalyse von Bora et al. (2009) ging hervor, dass bipolare Patienten mit Ausprägung von produktiven Symptomen wesentlich häufiger Einschränkungen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses aufweisen.

In der Metaanalyse von Mann-Wrobel et al. (2011) bei der 28 Studien, welche neuropsychologische Funktionen euthymer Patienten überprüften, ausgewertet wurden, zeigte sich überraschenderweise eine negative Korrelation des Alters und der Krankheitsdauer mit dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung. Die Defizite wurden als generalisiert und weniger als spezifisch für die Erkrankung eingestuft.

So uneinheitlich sich die Studienlage bezüglich der neuropsychologischen Defizite bei bipolaren Patienten darstellt, findet sie sich auch im Bereich möglicher neuroanatomischer Korrelate.

Es zeigen sich sowohl Mehr- als auch Minderdurchblutungen in fMRT-Untersuchungen zur Funktionalität des Arbeitsgedächtnisses bei bipolarer Störung. Aber auch Aktivierungen zusätzlicher Hirnregionen im Vergleich zu gesunden Probanden wurden beschrieben.

Beispielsweise fanden Adler et al. (2004) Mehraktivierungen in einem Netzwerk bestehend aus Bereichen des präfrontalen und des temporalen Cortex, Teilbereichen der Basalganglien, dem Thalamus und dem posterioren parietalen Cortex. Die Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis wurden mittels einer two-back-Aufgabe fMRT kontrolliert ermittelt. Im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobanden zeigten sich hierbei die genannten Mehraktivierungen.

Frangou et al. (2008) wiesen hingegen in einer n-back-task-Studie fMRT-kontrolliert lediglich ein Anwachsen der Aktivität im parietalen Cortex im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nach. Das Patientenkollektiv war zum Zeitpunkt der Studie in euthymer Stimmungslage.

Ebenfalls bei euthymen Patienten zeigten Gruber et al. (2008) mit einem modifizierten Sternbergparadigma eine zusätzliche Aktivierung der rechten Amygdala im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie eine Mehraktivierung rechts frontal, rechts cerebellär und im Bereich des parietalen Cortex.

Eine mögliche Erklärung für die inkonsistenten Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisleistungen in den aufgeführten Arbeiten sowie die Unterschiede der Mehr- bzw. Zusatzaktivierungen ist die Verwendung unterschiedlicher Testverfahren. So werden häufig Verfahren zur Testung des verbalen oder visuell-räumlichen Anteils des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt, die sowohl höhere integrative als auch exekutive Leistungen voraussetzen und mitprüfen. Eine hohe Spezifität zur Überprüfung der einzelnen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses ist daher nicht immer gewährleistet.

2.3.5 Arbeitsgedächtnisdefizite bei schizophrenen Patienten und neuroanatomische Korrelate

Anders als bei der bipolaren Störung spricht die Studienlage bezüglich kognitiver Defizite bei Vorliegen einer Schizophrenie für eine Konsistenz der Leistungsdefizite über die gesamte Erkrankungsdauer unabhängig von der Krankheitsphase, Schwere und Ausprägung der Erkrankung.

Allerdings wurden auch, ebenso wie in ähnlichen Studien mit bipolar Erkrankten, in den verwendeten Testparadigmen selten die Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses spezifisch, d.h. getrennt voneinander, untersucht.

Zilles (2006) konnte in einer Gruppe schizophrener Patienten signifikant schlechtere Testleistungen gegenüber einer Kontrollgruppe sowohl im räumlichen als auch im verbalen Arbeitsgedächtnis mit Hilfe eines modifizierten Sternberg-Paradigmas darstellen.

Der Vorteil des verwendeten Testverfahrens ist die Möglichkeit der selektiven Untersuchung entweder des visuell-räumlichen oder des verbal-artikulatorischen Arbeitsgedächtnisses.

Es ließen sich in der Arbeit von Zilles Subgruppen mit spezifischen Defiziten in den einzelnen Teilbereichen des Arbeitsgedächtnisses ermitteln. Dies deutet laut Zilles darauf hin, dass die Variabilität der Erkrankung sich nicht nur auf die unterschiedliche qualitative und quantitative Ausprägung von Positiv- und Negativsymptomen beschränkt, sondern auch die kognitiven Defizite der Erkrankung miteinbezieht.

Dazu passend finden sich in der Literatur zu Verfahren, die die Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten während funktioneller Bildgebung überprüften, unterschiedliche, teils widersprüchliche Befunde.

Es zeigen sich sowohl reine Minderaktivierungen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex (z.B. Perlstein 2001) als auch ein Nebeneinander von Mehr- und Minderdurchblutung in Teilbereichen des präfrontalen Cortex schizophrener Patienten beim Lösen von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Callicot et al. 2003).

Einige Autoren gehen daher davon aus, dass von einem Teil der Erkrankten die Defizite der beeinträchtigten Domänen durch eine Überaktivität angeglichen werden können, wohingegen andere dazu nicht in der Lage sind (Zilles 2006, Callicot et al. 2003). So zeigten sich bei der Arbeit von Callicot et al. (2003) Subgruppen innerhalb des

Patientenkollektivs, die zwar im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden alle defizitäre Testleistungen im n-back-Paradigma aufwiesen, aber untereinander inhomogen in Bezug auf die Arbeitsgedächtnisleistung waren.

Hierbei wiesen die Patienten mit einer präfrontalen Hyperaktivierung bessere Arbeitsgedächtnisleistungen auf als die Patientengruppen mit einer präfrontalen Unteraktivierung.

Manoach et al. (1999, 2000) wiesen ähnliche Ergebnisse in ihren Arbeiten nach. Auch hier konnte bei an Schizophrenie Leidenden im Vergleich zu Gesunden eine Mehraktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex nachgewiesen werden. Hierbei blieb die Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der Arbeitsgedächtnisleistung defizitär.

Der rechte dorsolaterale präfrontale Cortex zeigte gleich starke Aktivitätsmuster. Eine Aktivierung der Basalganglien wurde nur bei der Patientengruppe, nicht bei den Gesunden beobachtet. Daraus lässt sich folgern, dass möglicherweise nicht nur einzelne Bereiche der corticalen Netzwerke kompensatorisch überaktiv werden, sondern dass auch zusätzliche Hirnareale zur Arbeitsgedächtnisleistung rekrutiert werden können.

Giesel et al. (2005) zeigten, dass sich die Gehirnaktivierung eines Kollektivs schizophrener Patienten dem von Gesunden nach zweiwöchiger Wiederholung eines n-back-Paradigmas bei sich verbessernder (aber immer noch defizitärer) Testleistung angleicht. Ein Trainingseffekt der Wiederholung von Gedächtnisparadigmen auf die Arbeitsgedächtnisleistung scheint also zumindest bei einem Teil der Patienten in geringem Maß, z.B. durch eine Rekrutierung zusätzlicher Areale, möglich zu sein.

2.3.6 Fragestellung der eigenen Arbeit

In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht, sowohl bei bipolaren als auch bei schizophrenen Patienten die Defizite in den Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses darzustellen und auf eine Diagnosespezifität zu prüfen.

Dazu wurde ein modifiziertes Sternbergparadigma verwendet, da mit dessen Hilfe, allerdings bei gesunden Probanden, domänenspezifische Netzwerke des Arbeitsgedächtnisses in fMRT-Untersuchungen dargestellt werden konnten. Dadurch sollten auch Rückschlüsse auf eventuell pathologisch veränderte neuronale Netzwerke in beiden Krankheitsidentitäten möglich gemacht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Stichproben

Vor Studienbeginn wurde ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität des Saarlandes eingeholt. Das Teilnehmerkollektiv für die vorliegende Studie bestand aus 50 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (F20 nach ICD-10), 23 Patienten mit der Diagnose bipolare affektive Störung (F31 nach ICD-10) sowie einer Kontrollgruppe bestehend aus 53 gesunden Probanden. Diese stammten aus dem näheren Umfeld der Untersucher oder waren Mitarbeiter des Klinikums. Das Patientenkollektiv befand sich größtenteils in voll- bzw. teilstationärer Behandlung der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes. Zwei Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt in ambulanter Behandlung. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte, nach vorhergehender fortlaufender Rekrutierung aus den stationären Aufnahmen der Klinik, durch ein persönliches Gespräch mit dem Doktoranden, in dessen Verlauf die Studie und die Aufgabenstellung vorgestellt wurden.

Alle Teilnehmer der Studie erklärten sich schriftlich damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen. Auch die Erlaubnis zur Auswertung und Verarbeitung der Daten wurde schriftlich festgelegt. An den Testungen waren mehrere Doktoranden beteiligt (Michaela Gläsner, Jennifer Kennel, David Zilles, Leith Khalil, Michael Daub, Raphael Jung). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten und die gesunden Kontrollprobanden bildeten ein Kollektiv, von dessen Datenmaterial aus mehrere

Fragestellungen von den einzelnen Doktoranden untersucht wurden. Zur Fragestellung dieser Dissertationsarbeit wurden Daten von 53 gesunden Kontrollprobanden, 23 bipolar affektiv Erkrankten und 50 an Schizophrenie erkrankten Patienten zusammengetragen. Getestet wurden vom Verfasser der Dissertationsschrift 33 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie bzw. bipolar affektiver Störung.

Tabelle 1: Charakterisierung der Stichprobe

	Kontrolle		Schizophrene Patienten		Bipolare Patienten	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	37,4	12,5	36,7	9,5	42,6	12,7
Bildungsjahre	15,3	3,1	13,3	3,4	14,4	3,4
Erkrankungsdauer in Jahren			9,3	9,1	13,5	9,7
Klinikaufenthalt in Tagen			19,6	24,1	25	33,6

3.1.1 Einschlusskriterien

Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie und bipolare affektive Störung (F20 und F31 nach ICD-10) im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Eine Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit der Probanden ergab sich aus dem klinischen Setting. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die sich freiwillig zur stationären Behandlung bereit erklärt hatten, für die keine gesetzliche Betreuung bestand und deren psychischer Befund keinen Zweifel am Bestehen der Einwilligungsfähigkeit erbrachte.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen einer akuten Suizidalität, der unfreiwilligen Behandlung, einer Substanzabhängigkeit, einer bestehenden neurologischen Erkrankung (z.B. Schädelhirntrauma, Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus verändern) sowie einer unkorrigierten Seh- bzw. Hörbehinderung wurden die Probanden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Versuchsdurchführung

Um die Versuche soweit wie möglich für die Teilnehmer einheitlich zu halten und Ablenkungen zu vermeiden, fanden die Testungen in einem dafür eingerichteten Raum statt und die Bedingungen wurden standardisiert (die hintere Deckenbeleuchtung eingeschaltet, Fenster und Vorhänge geschlossen).

Der Abstand zwischen Proband und PC-Bildschirm betrug etwa 50 cm.

Die Gesamtdauer der Testung war nicht fest vorgegeben und unterschied sich von Proband zu Proband. Jedem Probanden wurde eine individuelle Instruierungs- und Übungszeit zugestanden.

Dadurch sollte sichergestellt werden, dass alle Teilnehmer sowohl den Ablauf der Testung als auch die Bedienung der Computertastatur verstanden hatten. Damit wurde versucht, eine Standardisierung zu erreichen sowie eine Konfundierung zu vermeiden. Mit anschließender Erhebung des psychopathologischen Befundes lag die Testdauer bei durchschnittlich 120 Minuten.

Das Testprogramm Experimental Run Time System (Version 3.1, BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main) wurde im MS-DOS-Modus auf einem handelsüblichen PC aufgerufen. Das Testparadigma wird als modifiziertes Sternbergparadigma bezeichnet. Dieses überprüft in seinen Einzelaufgaben selektiv, d.h. durch unterschiedliche Vorgaben des Untersuchers bedingt (siehe S.34 Kapitel 3.2.2 Aufgabentypen), zum einen die Leistung des verbalen Anteils des Arbeitsgedächtnisses, zum anderen die Leistung im visuell-räumlichen Anteil des Arbeitsgedächtnisses.

Wie bereits im Kapitel 2.3.2 Modell und Funktion des Arbeitsgedächtnisses (S.19) aufgeführt, ist es möglich, für beide Modalitäten (verbale und visuell-räumliche Information) einen sogenannten Rehearsalmechanismus zum Auffrischen der im Arbeitsgedächtnis abgelegten Information zu verwenden (im Bereich des verbalen Arbeitsgedächtnisses beispielsweise durch innerliches Wiederholen einer vorher gelesenen Information).

Im Testverfahren wurde dieser Rehearsalmechanismus jeweils für das verbale und für die visuell-räumliche Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses in einer sogenannten Einfachbedingung (single task/Rehearsal) überprüft.

Durch die Verwendung eines Störsignals wurde eben dieser Rehearsalmechanismus in der sogenannten Suppressionsbedingung (interference task, Suppression) unterbunden.

Es ergaben sich also vier Aufgabentypen:

1. artikulatorische Rehearsal-Bedingung
2. nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung phonologischer Information
3. visuell-räumliche Rehearsal-Bedingung
4. Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Muster (=Suppressionsbedingung)

In jeder der vier Aufgabenstellungen mussten 50 Ja/Nein-Entscheidungen getroffen werden, wobei dem Probanden nach 25 Merkaufgaben eine Pause angeboten wurde. Insgesamt wurden von jedem Teilnehmer 200 Merkaufgaben beantwortet.

3.2.1 Versuchsaufbau

Auf dem Monitor erschien zu Beginn jeder Aufgabe ein quadratisches Raster, bestehend aus fünf mal fünf Einzelquadraten (siehe Abb.4). In diesem Gitter erschienen vier in der Position nicht festgelegte Buchstaben. Ausgewählt wurden Buchstaben, die sich phonematisch ähneln (B, C, D, E, G, P, T, W). Die Auswahl der Buchstaben wechselte bei jeder Merkaufgabe und war randomisiert.

Sowohl bei der verbalen als auch bei der räumlichen Aufgabe besetzten niemals zwei Buchstaben direkt benachbarte Felder, um ein sogenanntes chunking zu verhindern. Bei diesem lernpsychologischen Vorgang werden mehrere Einzelinformationen zu einer semantischen oder phonologischen Einheit gebündelt und damit leichter erinnert.

Auch spielte die Groß- bzw. Kleinschreibung zum Lösen der Aufgaben keine Rolle und variierte innerhalb der Einzelaufgaben systematisch, um visuelle Strategien in der verbalen Aufgabenstellung zu vermeiden.

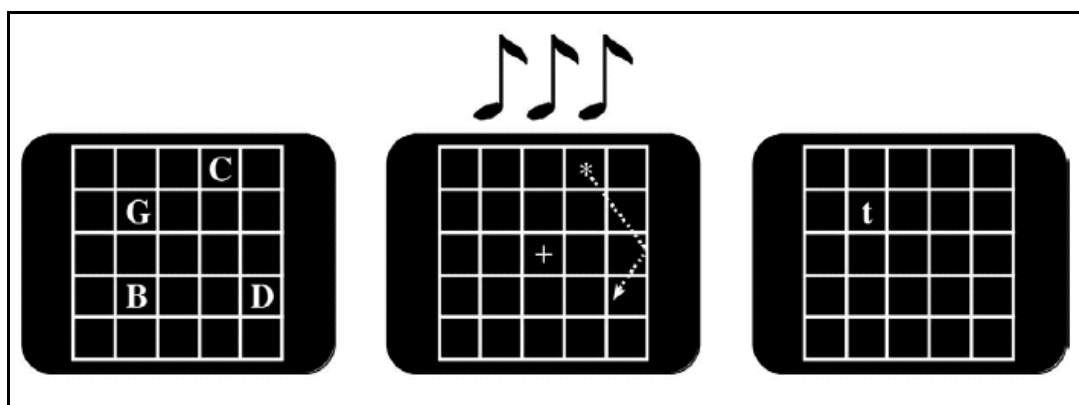


Abb.4: modifiziertes Sternberg-Paradigma mit Präsentations-, Merk- und Entscheidungsphase

Der Testablauf gliederte sich in drei Phasen:

1. Präsentationsphase
2. Verzögerungs- bzw. Merkphase
3. Antwort- bzw. Entscheidungsphase

Präsentationsphase:

Die Buchstaben wurden dem Probanden für zwei Sekunden präsentiert. Je nach Aufgabenstellung sollte der Proband in diesem Zeitraum die Buchstaben von links nach rechts und von oben nach unten lesen und sich hierbei entweder die Buchstaben selbst (in der verbalen Aufgabestellung) oder die Stelle der dargestellten Buchstaben innerhalb des Gitters einprägen (in der visuell-räumlichen Aufgabenstellung). Relevant zur Lösung war immer nur eine Information (Ort oder Phonem), die andere sollte vom Proband vernachlässigt werden.

Merkphase:

Die Buchstaben verschwanden aus dem Raster und es erschien ein Stern, der in verschiedenen ständig wechselnden Wegen über das Gitter lief. Gleichzeitig war ein rhythmisches „Ticken“ mit einer Wiederholungsfrequenz von 3.3 Hz zu hören.

Der Teilnehmer musste in den 4 Sekunden der Merkphase entweder die Information über die Buchstaben (verbale Aufgabe) oder über die Position der Buchstaben innerhalb des Rasters (visuell-räumliche Aufgabe) mit Hilfe einer vom Versuchsleiter zu Beginn der Aufgabe vorgegebenen Strategie (siehe S.34 3.2.2 Aufgabentypen) im Arbeitsgedächtnis aufrecht erhalten.

Entscheidungsphase:

Der Stern, das akustische Störsignal sowie das Fixationskreuz verschwanden aus dem Raster und ein einzelner Buchstabe erschien für eine Sekunde im Raster.

Der Proband sollte nun mittels Tastendruck entscheiden, ob dieser Buchstabe bei den in der Präsentationsphase gesehenen dabei gewesen war (verbale Aufgabe) bzw. ob das Kästchen, in dem sich der Buchstabe befand, zu denen in der Präsentationsphase auch ausgefüllten Kästchen gehört hatte (visuell-räumliche Aufgabe).

Mit Druck der Alt-Taste der Computertastatur bestätigte der Proband, die AltGr-Taste diene zur Verneinung.

Zur Antwort stand dem Teilnehmer ein Zeitfenster von 2 Sekunden zur Verfügung. Nach Ablauf der Zeit wurde der Tastendruck nicht mehr registriert, da nun die nächste Aufgabe startete.

Der Proband wurde instruiert, nach dem Tastendruck seine Aufmerksamkeit direkt auf die folgende Aufgabe zu lenken und ein „Nachgrübeln“ über die getroffene Entscheidung zu unterlassen. Damit sollte verhindert werden, dass die nächste Präsentationsphase verpasst wurde.

Sollte dies dennoch einmal vorkommen, wurde der Teilnehmer dazu angehalten, keine Taste zu drücken und diese Aufgabe unbeantwortet zu lassen.

Zudem wurde vom Untersucher vorgegeben, während der gesamten Aufgabe die Augen geöffnet und auf den Bildschirm gerichtet zu lassen, um die Konzentration besser zu bewahren. Auch sollte dadurch ein Visualisieren der phonologischen Information in den verbalen Aufgabenbedingungen verhindert werden.

3.2.2 Aufgabentypen

Wie bereits im Abschnitt Versuchsaufbau erläutert, erfasste ein Teil des Tests den verbalen Anteil, der andere die visuell-räumliche Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses. Die Aufgaben existierten in einer Einfachbedingung (single task, Rehearsal) und in einer Suppressionsbedingung (interference task, Suppression). Die Reihenfolge der vier Aufgabentypen war pseudorandomisiert (zufällige Verteilung, aber Vorhersehbarkeit der Einteilung).

Verbale Rehearsal-Bedingung:

Hier sollte der Proband die in der Präsentationsphase gelesenen Buchstaben in der Merkphase mit der inneren Stimme still wiederholen, um, aufgrund der kontinuierlichen Wiederholung, in der Antwortphase seine Entscheidung treffen zu können.

Nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung phonologischer Informationen:

In dieser Suppressionsbedingung sollte das innere Aufsagen der Buchstaben durch eine Unterdrückungsaufgabe verhindert werden.

Darum wurde der Teilnehmer angewiesen, nach dem Lesen der Buchstaben mit dem in der Merkphase zu hörenden rhythmischen 3.3 Hz-Ton mitzuzählen (1,2,3,4), um so das innerliche Aufsagen des Gelesenen artikulatorisch zu verhindern. Die Entscheidung erfolgte bei dieser Aufgabenstellung also im Rückgriff auf das einmalige Lesen der Buchstaben in der Präsentationsphase nach nicht-artikulatorischem Behalten des phonologischen Inhalts.

Visuell-räumliche Rehearsal-Bedingung:

Dem Probanden war es in der Einfachbedingung in der Merkphase erlaubt, die in der Präsentationsphase mit Buchstaben besetzten Quadrate des Rasters mit den Augen wiederholt abzugehen und sich dadurch die Position der Buchstaben einzuprägen (der Buchstabenlaut war hierbei irrelevant).

Durch das gezielte Visualisieren der in der Merkphase leeren Kästchen sollte der dadurch aktivierte visuell-räumliche Rehearsal-Mechanismus als Merkstrategie genutzt werden.

Aufrechterhalten visueller Muster:

Der in der Einfachbedingung verwendete visuell-räumliche Rehearsal-Mechanismus sollte nun in der vierten alternativen Aufgabenvariante durch eine Suppressionsaufgabe gestört werden. Hierzu sollte der Proband in der Merkphase mit den Augen dem Stern über das Raster folgen, sodass das erneute „Ablaufen“ der anfangs belegten Kästchen und somit das räumliche Rehearsal verhindert wurde.

Als Gedächtnisstrategie bekam der Proband die Aufgabe, sich die Position der Buchstaben im Zeitraum der Präsentationsphase mit Hilfe von Verbindungslinien und einer dadurch gedachten „geometrischen Figur“ einzuprägen.

3.3 Psychopathologische Skalen

Um in dieser Arbeit eine Aussage treffen zu können, ob die kognitiven Defizite der Patientengruppen mit der Schwere der momentanen Krankheitsphase in Verbindung standen, wurde ein durch Skalen standardisierter psychopathologischer Befund erhoben. Für jede der verwendeten Skalen ergab sich eine Punktschme, die in ihrer Höhe die Schwere der aktuellen Symptomatik widerspiegelte.

Die depressive Symptomatik wurde mittels zweier Skalen quantifiziert. Zum einen stand dem Untersucher die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) zur Verfügung, in der zehn Items mit Punktwerten von 0 bis 6 zur Schweregradeinschätzung führen. Zum anderen enthält das Beck Depression Inventar (BDI) 21 Unterpunkte, die über einen abgestuften Punktwert von 0 bis 3 die depressive Symptomatik in Form eines Selbstbeurteilungsbogens beschreiben.

Die für Schizophrenie spezifische Symptomatik wurde über die Positiv and Negativ Syndrom Scale (PANSS) beurteilt. Diese enthält eine Abfrage über sieben Plus- und sieben Minussymptome, die mit Punkten zwischen 1 und 7 zu bewerten sind.

Die Young Mania Rating Scale (YMRS) bewertet 11 Maniesymptome in ihrer Stärke über eine Bepunktung von 0 bis 4.

Anhand der Clinical Global Impression Scale (CGI) wurde die Schwere der Krankheitssymptomatik am Tag der Testung festgehalten. Hier reichte die Wertung von 0 bis 7.

Bei allen verwendeten Skalen gilt: je höher der Punktwert, desto schwerer die aktuelle Symptomatik.

Natürlich blieb diese Einteilung, trotz standardisierter Fragen, immer noch eine subjektive Einschätzung des Untersuchers bzw. des Patienten (Beck Depression Inventar wurde vom Patienten selbst ausgefüllt).

3.4 Statistische Analyse

Als statistisches Analyseprogramm wurde SPSS Version 13.0 eingesetzt.

Zunächst wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung und somit die Bedingung für die weitere Anwendung parametrischer Testverfahren geprüft.

Im Gesamtgruppensample führte der Untersucher dann eine Korrelationsanalyse nach Pearson durch und erstellte anschließend ein allgemein lineares Modell, um den Einfluss der Faktoren auf die Testergebnisse, wie z.B. Alter, Geschlecht und Art der Erkrankung, zunächst mit einer Kovarianzanalyse weiter zu untersuchen. Um das Anwachsen des Alpha-Fehlers in den durchgeführten Mehrfachvergleichen der Gesamtgruppenanalyse aufzufangen, wurde als posthoc-Test eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Im Sinne einer konservativen Testung multiplizierte man die p-Werte mit drei.

In der anschließenden Analyse der Testleistungen innerhalb der matched pairs-Gruppen testete man mittels Levene-Test die Varianzgleichheit. Danach wurden, auf Grundlage von Apriori-Hypothesen, einseitige t-Tests für unverbundene Stichproben zwischen den Diagnosegruppen durchgeführt. Das allgemeine Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$.

4. Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Diagnose-Spezifität von Defiziten in Teilbereichen des Arbeitsgedächtnisses in einem direkten Vergleich zwischen Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit bipolarer Störung zu ermitteln. Durch die Arbeitsgruppe, bestehend aus Michaela Gläsner, Jennifer Kennel, David Zilles, Leith Khalil, Michael Daub und Raphael Jung, konnte ein großes Patienten- und Kontrollprobandenkollektiv mit dem obig beschriebenen Testverfahren untersucht werden. Die im Verlauf erhobenen Daten wurden für eine vergleichende Analyse in den Diagnosegruppen verwendet.

Vom Verfasser dieser Dissertationsschrift wurden aus dem Probandenkollektiv 33 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie bzw. bipolar affektiver Störung untersucht.

4.1 Gesamtgruppensample

Um den möglichen Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildungsjahren, Bildungsstand, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie der Erkrankungsdauer des Testkollektivs auf die Testvariablen zu testen, wurde in der Gesamtgruppe (n=126) eine orientierende Korrelationsanalyse der Testergebnisse in Abhängigkeit zu den oben aufgezählten Faktoren durchgeführt (Tabelle 2).

Probanden mit höherem Bildungsabschluss wiesen weniger Falschentscheidungen in allen Aufgabenbedingungen auf als die Probanden mit niedrigerem Bildungsabschluss. Es ergab sich eine negative Korrelation des Alters zu den Testaufgaben verbales und visuell-räumliches Rehearsal. In diesen Aufgabentypen erzielten also die jüngeren ein besseres Ergebnis als ältere Personen. Sowohl Bildungsjahre als auch der Bildungsstand korrelierten positiv mit den Performanzdaten in allen vier Aufgabenstellungen (siehe S.37 Tabelle 2).

Negative Korrelationen fanden sich für die Dauer der aktuellen stationären Behandlung mit den Ergebnissen in der räumlichen Rehearsalbedingung und dem Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster. Die Erkrankungsdauer, das heißt die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome der Erkrankung bis zum Testzeitpunkt, war negativ korreliert mit den Ergebnissen sowohl in der artikulatorischen als auch in der visuell-räumlichen Rehearsal-Bedingung. Je länger also die Patienten an der Krankheit litten und je länger der stationäre Aufenthalt andauerte, desto höher war die Fehlerzahl.

Keine signifikante Korrelation der Testperformanzen ergab sich für die aktuelle Symptomatik des Patienten, die wie oben beschrieben, mit Hilfe der psychopathologischen Skalen festgehalten wurde.

Im anschließend durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Nullhypothese einer Normalverteilung der abhängigen Variablen in der Gesamtgruppe nicht verworfen, sodass in der Folge parametrische Verfahren angewandt werden konnten.

Für die Gesamtgruppe wurde ein allgemeines lineares Modell erstellt, um den Einfluss der Erkrankung als solche auf die Testvariablen zu untersuchen: die Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer (Patient mit bipolar affektiver Störung, Patient mit Schizophrenie, gesunder Kontrollproband) wurde mit Status benannt und in die Analyse eingeführt.

Diese Variable zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung der Probanden sowohl für den räumlichen als auch den verbalen Anteil des Arbeitsgedächtnisses in der Rehearsalbedingung und in der Interferenzaufgabe über die drei Gruppen hinweg.

Tabelle 2: Korrelation in der Gesamtgruppe (n=126), Korrelationskoeffizient nach Pearson

Korrelationsanalyse	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Information	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
Alter Korrelationskoeffizient: p-Wert:	-0.194 p<0.05	nicht signifikant	-0.332 p<0.01	nicht signifikant
Bildungsjahre Korrelationskoeffizient: p-Wert:	0.377 p<0.01	0.218 p<0.05	0.351 p<0.01	0.217 p<0.05
Bildungsstand Korrelationskoeffizient: p-Wert:	0,377 P<0.01	0.298 p<0.01	0.416 p<0.01	0.319 p<0.01
Aufenthaltsdauer (Behandlungstage) Korrelationskoeffizient: p-Wert:	nicht signifikant	nicht signifikant	-0.247 p<0.05	-0.307 p<0.01
Erkrankungsdauer (Jahre) Korrelationskoeffizient: p-Wert:	-0.278 p<0.05	nicht signifikant	-0.505 p<0.01	nicht signifikant

In den durchgeführten Mehrfachvergleichen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben in den Bedingungen artikulatorisches Rehearsal, nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen sowie im Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster sowohl im Vergleich der Kontrollgruppe mit den bipolar affektiv erkrankten Patienten als auch im Vergleich mit den schizophrenen Patienten.

Der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit beim Vergleich zwischen bipolar Erkrankten und Gesunden erreichte in der räumlichen Rehearsal-Bedingung nur den Wert eines statistischen Trends (siehe Tabelle 3).

Im direkten Vergleich der beiden Krankheitsgruppen zeigte sich eine statistische Signifikanz für die Performanzdaten nur in der verbalen Rehearsal-Bedingung ($p=0.039$). Um das Anwachsen des Alpha-Fehlers innerhalb der Mehrfachvergleiche auszugleichen, wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Zusätzlich wurden die P-Werte im Sinne einer konservativen Testung mit drei multipliziert.

Tabelle 3: Einfluss der Erkrankung auf die Testvariablen

(Gesamt $n=126$, Kontrolle $n=53$, Bipolare $n=23$, Schizophrene $n=50$)

	Artikulatorische Rehearsal	Nicht- artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
Kontrolle vs. Schizophrene	$P<0.01$	$P<0.01$	$P<0.01$	$p<0.01$
Kontrolle vs. Bipolare	$p=0.036$	$p=0.066$	$p<0.01$	$p<0.01$
Schizophrene vs. Bipolare	$p=0.039$	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant

4.2 Gruppenvergleich der Matched Pairs

Die in der Korrelationsanalyse (Tabelle 2) trotz relativ kleiner Gesamtstichprobe ($n=126$) nachgewiesenen Einflüsse der Begleitvariablen (wie Alter, Geschlecht, Bildung) ließen eine vollständige Vernachlässigung dieser Begleitvariablen unangebracht erscheinen.

Es war zu vermuten, dass vorhandene Einflüsse der Testvariablen im vollständigen (kovarianzanalytischen) Modell aufgrund der im Verhältnis zu der Anzahl erklärender Variablen relativ geringen Stichproben unentdeckt bleiben würden.

Zur Verbesserung der Teststärke unter Berücksichtigung der Einflüsse der Begleitvariablen wurde aus der Gesamtstichprobe eine Teilstichprobe mit Hilfe eines Matching-Verfahrens so gewählt, dass sich zwischen den Patientengruppen und der

Kontrollgruppe (Variable Status) homogene Strukturen der Begleitvariablen ergaben. Es wurden nun also gesunde Probanden und Patienten beider Erkrankungen verglichen, die sich in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungsstatus möglichst ähnlich sein sollten.

Die Gruppenstärke betrug nach dem Matching-Verfahren 21 Teilnehmer pro Diagnosegruppe. Die Tabelle 4 zeigt die demographischen Daten mit Mittelwerten und Standardabweichungen der drei Gruppen.

Für die Performanzdaten konnte im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest erneut keine Verletzung der Normalverteilungsannahme in den Einzelgruppen (schizophrene Patientengruppe, bipolare Patientengruppe, Kontrollgruppe) festgestellt werden, sodass auch innerhalb der matched pairs parametrische Verfahren angewendet werden konnten. Im Speziellen wurden t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Tabelle 4: Demographische Daten der matched pairs

	Kontrollen (n=21)		Bipolare Patienten (n=21)		Schizophrene Patienten (n=21)	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter	40.8	11.9	40.7	11.6	39.9	10.2
Bildungs- jahre	15.3	3.0	14.7	3.2	14.6	4.2
Bildungs- stand	3.5	1.1	3.5	1.1	3.2	1.1
Geschlecht	1.4	0.5	1.5	0.5	1.5	0.5

4.2.1 Vergleich schizophrene Patienten gegen Kontrollen

Es wurde einseitig getestet, da ein schlechteres Abschneiden der Patientengruppen zu erwarten war. Die an Schizophrenie erkrankten Patienten zeigten in allen vier Aufgabenstellungen eine schlechtere Testleistung als die Kontrollgruppe.

Wie in Tabelle 5 erkennbar, waren die Unterschiede in allen vier Testbedingungen statistisch signifikant.

Tabelle 5: Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben; schizophrene Patienten gegen Kontrollgruppe

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)
Schizophrene (n=21)	85.4 (8.4)	80.9 (8.8)	81.1 (15.1)	78.2 (12.6)
Kontrolle (n=21)	94.2 (3.9)	85.4 (5.1)	93.1 (3.6)	89.7 (7.1)
Signifikanz-Niveau	p<0.01	p=0.024	p<0.01	p<0.01

4.2.2 Vergleich bipolare Patienten gegen Kontrolle

Die Analyse der t-Testdaten für den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der bipolaren Patienten ergab einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der Testleistungen im visuell-räumlichen Rehearsal sowie in der räumlichen Interferenzaufgabe (p-Werte siehe Tabelle 6). Die bipolaren Patienten wiesen zusätzlich im artikulatorischen Rehearsal signifikant schlechtere Testleistungen als die gesunden Probanden auf.

Das nicht-artikulatorische Aufrechterhalten phonologischer Informationen war nicht signifikant beeinträchtigt.

Tabelle 6: Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben; bipolare Patienten gegen Kontrollgruppe

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)
Bipolare (n=21)	90.5 (5.8)	83.2 (9.1)	88.4 (9.6)	84.9 (9.3)
Kontrolle (n=21)	94.2 (3.9)	85.4 (5.1)	93.1 (3.6)	89.7 (7.1)
Signifikanzniveau	p=0.011	p=0.166	p=0.023	p=0.034

4.2.3 Krankheitsspezifische Unterschiede / Vergleich bipolare gegen schizophrene Patienten

Aufgrund von zwei Vorstudien mit gleichem Studiendesign war es möglich, eine Apriori-Hypothese bezüglich der nun folgenden Gruppenvergleiche zu treffen und somit einseitig statistisch zu testen.

Die Vorstudie von ZILLES (2006) verglich die Arbeitsgedächtnisleistung einer Gruppe schizophrener Patienten mit einer Kontrollgruppe unter Verwendung des modifizierten Sternberg-Paradigmas. Die Studie von GLÄSNER (2006) stellte mit dem gleichen Testverfahren ein Defizit im Arbeitsgedächtnis der bipolar affektiv Erkrankten dar.

Tabelle 7: Darstellung der Performanzdaten aus Vorstudien (ZILLES und GLÄSNER, 2006)

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
Schizophrene (n=26)	84.0%	78.6%	80.1%	78.1%
Bipolare (n=17)	88.8%	82.0%	84.9%	82.5%

Aus Tabelle 7 ist zu ersehen, dass die bipolaren Testpersonen eine niedrigere Fehlerzahl in allen vier Aufgabenstellungen aufwiesen. Daher wurde für die hier vorliegende Studie die Apriori-Hypothese vertreten, dass die bipolar Erkrankten in allen vier Aufgabenbedingungen statistisch signifikant höhere Testleistungen erbringen würden als die schizophrenen Patienten.

Wie eine rein deskriptive Untersuchung der in dieser Promotionsarbeit untersuchten matched pairs zeigt, wiesen die schizophrenen Patienten schlechtere Testleistungen in allen vier Bedingungen auf. Abbildung 5 zeigt diesen Unterschied anhand der Prozentzahlen der richtig gelösten Aufgaben in den einzelnen Gruppen graphisch auf. Dargestellt ist auch die Kontrollprobandengruppe.

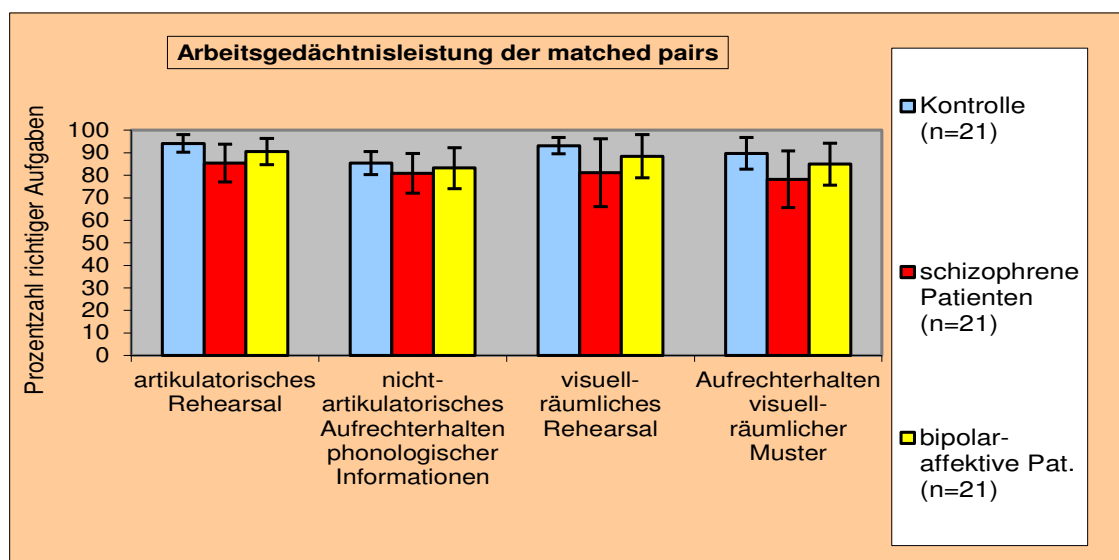


Abb. 5: Vergleich der Prozentzahlen der richtig gelösten Teilaufgaben

Zur Verifizierung wurden nun die Performanzdaten der beiden Patientengruppen mit einem t-Test für unverbundene Stichproben analysiert. Bei, wie oben erwähnt, bestehender Apriori-Hypothese konnte einseitig getestet werden.

Es zeigte sich bei Betrachtung der Mittelwerte der Performanzdaten (Tabelle 8) ein signifikanter Unterschied in beiden visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben ($p < 0.05$). Das Erinnern phonologischer Informationen stellte sich nur in der Rehearsalbedingung signifikant ($p < 0.05$) unterschiedlich dar.

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen und den entsprechenden p-Werten der Mittelwertvergleiche des t-Testes der beiden Gruppen.

Tabelle 8: Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben; bipolare gegen schizophrene Patienten

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)	Mittelwert in % (Standardabweichung)
Bipolare (n=21)	90.5 (5.8)	83.2 (9.1)	88.4 (9.6)	84.9 (9.3)
Schizophrene (n=21)	85.4 (8.4)	80.9 (8.8)	81.1 (15.1)	78.2 (12.6)
Signifikanzniveau	p=0.013	p=0.206	p=0.034	p=0.029

4.3 Testleistung und Psychopathologie

Um die Schwere der aktuellen Symptomatik innerhalb der Gruppen einschätzen zu können, wurden die Teilnehmer mit psychopathologischen Skalen getestet.

Durch diese Beurteilung wurde eine nähere Charakterisierung der Krankheitsgruppen in Bezug auf die momentane Ausprägung der Krankheitsmerkmale möglich.

Die Patientengruppe der bipolar Erkrankten zeigte im Mittel eine leichte bis mäßige Symptomatik.

Die an einer Schizophrenie leidenden Probanden erreichten ebenfalls Mittelwerte, die auf eine milde Symptomatik am Testungstag Hinweise gaben.

Tabelle 9: Mittelwerte/Standardabweichungen der Punktwerte in den eingesetzten Skalen

	Bipolare Patienten (n=21)		Schizophrene Patienten (n=21)	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
CGI	3.5	1.6	3.7	1.0
MADRS	11.1	10.1	11.4	7.4
BDI	10.8	12.8		
PANSS (positiv)	8.4	2.3	12.3	5.5
PANSS (negativ)	9.5	2.8	12.7	3.2
YMRS	4.0	2.6		

Weder in der Gesamtgruppe noch in der Gruppe der matched pairs ergab sich für die ausgefüllten psychopathologischen Skalen in der Korrelationsanalyse ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Testleistung und den in den Skalen erreichten Punktwerten. Die Tabelle 10 zeigt die verwendeten Skalen und die mit den Performanzdaten der einzelnen Aufgaben verbundenen Korrelationskoeffizienten in der matched pairs Gruppe. In keiner Korrelationsanalyse wurde ein signifikanter p-Wert erreicht.

Tabelle 10: Korrelationseffizienten der psychopathologischen Skalen mit den Testleistungen

Aufgabentyp Skala	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht- artikulatorisches Aufrechterhalten phonologischer Informationen	Visuell-räumliches Rehearsal	Aufrechterhalten visuell-räumlicher Muster
CGI	-0.53	0.16	0.02	0.04
MADRS	0.01	0.2	0.06	-0.03
BDI	-0.08	0.38	0.04	-0.17
PANSS (positiv)	-0.02	0.20	0.01	0.08
PANSS (negativ)	-0.14	0.05	0.01	-0.01
DSS	0.21	0.29	0.17	0.26
SPENCE	-0.12	0.14	0.18	0.15
YMRS	-0.01	-0.17	0.11	0.04

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die verbale und die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisfunktion zwischen Patienten mit Schizophrenie, bipolarer Störung und gesunden Kontrollprobanden unter Verwendung eines, in Bezug auf die beteiligten Arbeitsgedächtniskomponenten, gut charakterisierten und etablierten Testparadigmas verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Gruppe der bipolar als auch die der an Schizophrenie Erkrankten eine Beeinträchtigung ihrer Arbeitsgedächtnisleistung aufwiesen. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe waren in unterschiedlicher Quantität der artikulatorische und der visuell-räumliche Anteil des Arbeitsgedächtnisses in der Leistung eingeschränkt. Die Gruppe der bipolaren Patienten zeigte allerdings weder im Vergleich mit den gesunden Kontrollen noch im direkten Vergleich mit den Schizophreniepatienten einen signifikanten Unterschied und somit keinen Hinweis für ein Defizit in dem Teilbereich des auditorisch-verbalen Arbeitsgedächtnisses, welcher für das nichtartikulatorische Behalten verbaler Informationen zuständig ist. Der in der vorliegenden Arbeit im Gesamtgruppenvergleich gefundene Einfluss der Erkrankung (bipolar-affektive Störung oder Schizophrenie) auf die Testleistungen in der verbalen Rehearsal-Bedingung stützt die Annahme, dass im auditorischen Arbeitsgedächtnis die phonologische Schleife, also der Teilbereich des aktiven artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus, krankheitsspezifisch unterschiedlich betroffen ist. Dieser Unterschied stellt sich im direkten Vergleich der Krankheitsgruppen innerhalb der matched pairs-Vergleiche lediglich als ein quantitativer dar. Eine durch die Korrelation zur Krankheitsgruppe implizierte diagnostisch verwertbare Spezifität, welche zukünftig zur Unterscheidung zwischen Schizophrenie und affektiven Psychosen herangezogen werden könnte, war, möglicherweise aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht darstellbar. Weitere Studien mit größerer Stichprobe könnten aber hierfür in Zukunft hilfreich sein.

Da sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Schwere der momentanen Symptome, repräsentiert durch die Symptomscores, und der Arbeitsgedächtnisleistung für beide Krankheitsgruppen nachweisen ließen, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den dargestellten Defiziten um stadien-unabhängige Krankheitsmerkmale (Traitmerkmale) handelt. Die hier

nachgewiesenen kognitiven Defizite könnten damit also als Ausdruck genetisch determinierter Krankheitsmerkmale angesehen werden.

Hierzu passend fand sich in einer Untersuchung von Keri et al. 2001, bei der nicht erkrankte Geschwister bipolarer und schizophrener Patienten mittels eines long delay verbal recall task untersucht wurden, in beiden Gruppen ein Defizit innerhalb des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Das verwendete Verfahren untersucht die phonologische Schleife mittels Wortlisten, die nach einem gewissen Zeitintervall vom Probanden wiedergegeben werden müssen. Es zeigten sich Defizite, wie obig erwähnt, sowohl bei den gesunden Geschwistern der schizophrenen als auch der bipolaren Patienten.

Während das krankheitsphasenunabhängige Vorhandensein von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei Schizophrenie gesichert scheint, ist die Studienlage bei bipolar-affektiv Erkrankten kontrovers.

Hinweise, dass es sich bei den Arbeitsgedächtnisdefiziten bipolarer Patienten um Traitmerkmale handelt, konnten Arbeiten von Thomson et al. (2005) sowie Altschuler et al. (2004) liefern. Sie wiesen signifikante Arbeitsgedächtnisdefizite bipolarer Patienten auch in Remissionsphasen der Erkrankung nach. Diese Ergebnisse erscheinen konsistent mit Studien von Dittmann et al. (2008) und Hsiao et al. (2009) sowie mit Metaanalysen von Arts et al. (2008) sowie Kurtz and Gerraty (2009), welche ebenfalls Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis bipolarer Patienten auch in euthymen Phasen neuropsychologisch nachweisen konnten. In einer Metaanalyse von Artz et al. (2008) wurden euthyme Patienten mit bipolarer Störung hinsichtlich ihrer Leistungen in Arbeitsgedächtnistests untersucht und zeigten signifikant schlechtere Leistungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in allen getesteten kognitiven Bereichen außer der visuell-konstruktiven Funktionen. Die größte Effektstärke wurde hierbei für eine Kurzzeitgedächtnismanipulationsaufgabe (digit span backward) gefunden. Eine geringere Effektstärke zeigte sich in der digit span forward-Bedingung, welche zur Überprüfung der reinen Aufrechterhaltung von Kurzzeitgedächtnisinhalten dient. Aus der obig erwähnten Metaanalyse kann geschlossen werden, dass sich bei bipolaren Störungen größere Defizite in den Arbeitsgedächtnistests zeigen, welche eine Verarbeitung der Items, also eine Exekutivleistung, erfordern. In den reinen „aufrechterhaltenden Testverfahren“, ähnlich dem in dieser Arbeit verwendeten Sternberg-Paradigma, zeigte sich eine geringere Effektstärke. Da

auch in der vorliegenden Studie dieses sehr einfache „rein aufrechterhaltende Testparadigma“ verwendet wurde, könnte hierin die fehlende Signifikanz zwischen bipolaren und gesunden Kontrollen in der Testbedingung des nicht artikulatorischen Aufrechterhaltens phonologischer Informationen begründet sein. Auch die geringe Gruppengröße könnte, trotz eines generell vorhandenen Defizites in dieser Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses in der bipolaren Probandengruppe, der Grund für das Nichterreichen einer statistischen Signifikanz sein.

Bei der Schizophrenie wurden die Einschränkungen der kognitiven Leistungen, insbesondere die des Arbeitsgedächtnisses, lange nur als Artefakt der Krankheitssymptomatik angesehen. Seit einigen Jahren aber wird dieses Defizit in zunehmenden Maße als Kern der Erkrankung betrachtet, da sich Evidenzen für die Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses als Stadien unabhängiger neurokognitiver Marker bei Schizophrenie gezeigt haben (Gur et al. 2007). Die hier vorgelegte Arbeit weist durch die fehlende Korrelation der Testleistung mit der Krankheitssymptomatik in die gleiche Richtung. Die Defizite schizophrener Patienten ließen sich sowohl in dieser als auch in Vorstudien (Zilles et al. 2006) im gesamten verbalen und auch visuell-räumlichen Anteil des Arbeitsgedächtnisses nachweisen.

Allerdings fand sich in der Subgruppenanalyse der Arbeit eine Heterogenität der Defizite. Während eine Subgruppe von Patienten ausgeprägte Defizite in der artikulatorischen Rehearsal-Bedingung des Sternberg-Paradigmas zeigte, erbrachten andere schizophrene Patienten gleiche und stellenweise sogar bessere Leistungen als die gesunden Kontrollprobanden. Möglicherweise existieren genetische Faktoren und dadurch bedingte neurobiologische Phänotypen, welche sich auf die funktionelle Integrität des artikulatorischen Subsystems des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten unterschiedlich auswirken könnten.

Das Vorhandensein solcher pathophysiologisch und evtl. neurobiologisch deutlich unterscheidbarer Subgruppen schizophrener Patienten mit besonders ausgeprägtem Defizit im artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus könnte sogar dafür verantwortlich zeichnen, dass es scheint, als ob die gesamte Gruppe

schizophrener Patienten deutlich schlechtere Leistungen im artikulatorischen Subsystem des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zum bipolaren Patientenkollektiv erzielt, so wie es in der hier vorliegenden Promotionsarbeit nachzuweisen war. Eine kategorische Dissoziation zwischen Schizophrenie und bipolarer Störung aufgrund der defizitären Leistung eines Subsystems des Arbeitsgedächtnisses scheint daher nicht möglich.

Der in der hier vorliegenden Dissertationsarbeit erhobene Befund einer beeinträchtigten Arbeitsgedächtnisfunktion bei Schizophreniepatienten ist kongruent mit der vorliegenden Literatur (z.B. Fleming et al. 1995, Keefe et al. 1997, Park und Holzman 1992, Wexler et al. 1998).

In einer Metaanalyse von Forbes et al. 2009 wurde das Vorliegen deutlicher Defizite innerhalb verschiedener Arbeitsgedächtnisdomänen schizophrener Patienten mit mittlerer bis großer Effektstärke beschrieben. Ersichtlich wurde aber zudem ein hohes Maß an Heterogenität innerhalb der eingeschlossenen Studien in Bezug auf die defizitären Leistungen, was die Autoren auf die Heterogenität innerhalb der Studienpopulationen zurückführten.

Hierzu passend sind die unterschiedlichen Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisleistungen in einer Subgruppenanalyse schizophrener Patienten in der bereits erwähnten Arbeit von Zilles (2010). Während es hier auf Gruppenniveau so schien, als ob die Patienten in allen Teilbereichen des Arbeitsgedächtnisses eingeschränkt seien, deckte eine genauere Analyse die Existenz von Patientensubgruppen auf, welche selektive Defizite in lediglich einer Arbeitsgedächtniskomponente aufwiesen (d.h. im verbalen oder im visuell-räumlichen Anteil), während eine uneingeschränkte Leistung in der jeweils anderen Domäne beschrieben wurde.

Im direkten Gruppenvergleich zwischen bipolaren und schizophrenen Patienten zeigte sich in der hier vorliegenden Promotionsarbeit, dass die bipolaren Patienten im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und im Teilbereich des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus bessere Ergebnisse erzielten als die schizophrenen Patienten.

Das quantitative Ausmaß der Beeinträchtigung bei schizophrenen Patienten war höher als bei bipolaren Patienten, aber es fanden sich keine für die jeweilige

Krankheit spezifischen Muster. Damit wurden die Ergebnisse eines Reviews von Krabbendam et al. aus dem Jahr 2005 bestätigt. Die Arbeitsgruppe kam nach einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass bipolare Patienten eine bessere kognitive Leistung in psychopathologischen Tests aufweisen als schizophrene.

In den letzten Jahren haben sich zunehmend Studien mit einem direkten Vergleich der neurokognitiven Profile zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten beschäftigt.

Stefanopoulou et al. (2009) fassten die Erkenntnisse von 53 zwischen bipolaren, schizophrenen und depressiven Patientengruppen bezüglich kognitiver Defizite vergleichenden Publikationen zusammen. Die Autoren berichteten von weit gefächerten kognitiven Defiziten für die diagnostischen Gruppen mit dem größten Maß an Beeinträchtigung bei schizophrenen Patienten für alle analysierten kognitiven Einflussgrößen. Die Unterschiede zwischen bipolaren und schizophrenen Patienten stellten sich auch hier mehr als quantitativ denn als qualitativ dar. Dies deckt sich mit den Befunden der hier vorliegenden Promotionsarbeit, wo sich, wie obig erwähnt, ebenfalls zeigte, dass zwar das Ausmaß der Beeinträchtigung bei schizophrenen höher als bei bipolaren Patienten ist, es sich aber grundsätzlich um ähnliche Defizite handelt.

Andere Autoren sicherten diese Idee von ähnlichen Mustern allgemeiner neuropsychologischer Defizite in beiden diagnostischen Gruppen (Hill et al. 2009, Schretlen et al. 2007).

In Bezug auf die Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses im Besonderen sind die Resultate direkter Vergleiche zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten aber inkonsistent (Gooding and Tallent 2001, McGrath 2001, Hill et al. 2009). Eine mögliche Ursache für die differierenden Befunde könnte die Heterogenität der Stichprobe, insbesondere bei der bipolaren Patientengruppe, mit einem möglichen Einfluss auf die Testleistung des Krankheitsstadiums (manisch vs. euthym) oder des klinischen Erscheinungsbildes, wie z.B. in der Vergangenheit vorgelegene oder aktuell vorliegende psychotische Symptomatik, begründet sein. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Kurtz und Gerraty (2009) deuten auf eine verstärkt ausgeprägte Beeinträchtigung von bipolaren Patienten in akuten Krankheitsphasen im Vergleich zu euthymen Phasen, zumindest in einigen kognitiven Bereichen.

In der Korrelationsanalyse der hier vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich in der Gesamtgruppe eine negative Korrelation der Performanzdaten mit der Krankheitsdauer. Dies könnte für eine Verschlechterung des kognitiven Defizites im Laufe der Erkrankung bei beiden Krankheitsbildern sprechen. Dieser Befund ist für die bipolare Störung vereinbar mit dem von Bearden in seinem Review von 2001 beschriebenen Befund, dass permanente Defizite im Arbeitsgedächtnis bei bipolaren Störungen vermehrt bei chronischem Verlauf der Erkrankung und im höheren Lebensalter beobachtet werden.

Dagegen sprechen Studiendaten, die zu dem Schluss kommen, dass die bipolare Störung nur in akuten Krankheitsphasen zu einem kognitiven Defizit führt und in euthymen Phasen die Leistung des Arbeitsgedächtnisses mit gesunden Kontrollen vergleichbar ist. Damit wären die Defizite im Arbeitsgedächtnis bei der bipolaren Störung eher als ein Statemarker (=Krankheitsphasen abhängiges Merkmal) einzuordnen. So fanden Monks et al. (2004) in einer fMRT-Studie, in der sowohl die Exekutive mit einer 2-back-task als auch die phonologische Schleife durch das Sternbergparadigma getestet wurden, keine signifikanten Unterschiede in den Testleistungen von 12 gesunden Kontrollen und 12 bipolaren Patienten in beiden Paradigmen.

Da in der hier vorliegenden Arbeit eine gemischte Stichprobe mit subakuten und remittierten Patienten in verschiedenen Krankheitsphasen (manisch oder depressiv) vorlag und es sich um eine kleine Fallzahl handelte, war es nicht möglich, spezifische Effekte dieser verschiedenen Krankheitskonditionen auf die Testleistung zu untersuchen. Die Korrelationsanalyse zeigte jedoch keine Evidenz für signifikante Korrelationen zwischen den Testleistungen und den psychopathologischen Skalen, sodass die Deutung der nachgewiesenen Defizite auch in der bipolaren Patientengruppe eher in die Richtung eines Stadien unabhängigen neurokognitiven Markers der bipolaren Erkrankung weist. Hierzu wiederum passend fand sich eine Studie von Adler et al. (2004), in der ebenfalls in einer 2-back-task unter fMRT-Bildgebung 15 euthyme Patienten einer bipolaren Störung eine signifikant schlechtere Testleistung als die gesunden Kontrollen aufwiesen. Die Autoren bezeichneten die Testleistungen als defizitär und für die bipolare Erkrankung spezifisch.

Weitere neuropsychologische Studien mit dem hier verwendeten Sternberg-Paradigma, aber mit größerer Fallzahl und longitudinal angelegt, sind notwendig, um systematisch, evtl. mittels Subgruppenanalysen (geordnet nach Krankheitsphase, Ausprägung bzw. Vorbestehen psychotischer Symptome, Medikation, Krankheitsdauer) die Arbeitsgedächtnisleistung bipolarer Störung zu beurteilen.

Eine mögliche Interpretation der unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Defizite des Arbeitsgedächtnisses bipolarer Patienten wäre eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen in der Akutphase bipolarer Störung bei einem bestehenden Defizit im Arbeitsgedächtnis, welches wiederum als Traitmerkmal vorexistiert, sich aber in den euthymen Phasen in den „rein aufrechterhaltenden Testparadigmen“ nicht nachweisen lässt. Werden aber auch Exekutivfunktionen in den Testparadigmen mitüberprüft, könnten die entsprechenden Arbeitsgedächtnisdefizite auch in euthymen Phasen auffällig werden.

Zusammenfassend sicherte die hier vorliegende Promotionsarbeit das Vorliegen von Defiziten im Arbeitsgedächtnis sowohl bei bipolar-affektiver Störung als auch bei schizophrenen Psychosen. Die Störungen lagen bei schizophrenen Patienten in allen überprüften Subsystemen des Arbeitsgedächtnisses vor. Bei der bipolaren Patientengruppe zeigte sich der Speicheranteil des verbalen Arbeitsgedächtnisses intakt, allerdings bei defizitärem artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnisanteil.

Es zeigten sich quantitative Unterschiede in der Form, dass die an einer affektiven Störung leidenden Probanden eine signifikant geringere Ausprägung der Defizite aufwiesen. Diagnose-spezifische Defizitmuster konnten nicht identifiziert werden, sodass eine kategorische Unterscheidung zwischen den Krankheitsbildern anhand von Defiziten im Arbeitsgedächtnis nicht möglich erscheint. Durch das Überprüfen der Arbeitsgedächtnisfunktion ohne Miteinbeziehen einer Exekutivfunktion ist es aber mit der vorliegenden Arbeit gelungen, durch ein möglichst einfaches, d.h. „rein aufrechterhaltendes“ Testparadigma die phonologische Schleife und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis isoliert von Exekutivfunktion sowohl bei bipolaren als auch bei schizophrenen Patienten mit seinen Defiziten als von der Schwere der vorliegenden Symptomatik unabhängiges Merkmal darzustellen. Wie obig diskutiert, sind hierbei aber einige

Einschränkungen in der Interpretation der Arbeit zu bedenken, insbesondere wäre die Aussagekraft der Zusammenhänge größer gewesen, wenn es möglich gewesen wäre, die Patientengruppen, insbesondere die der bipolaren Patienten, in einer akuten Krankheitsphase sowie in einer Remissionsphase dem kognitiven Test zu unterziehen. Leider scheiterte dieses Vorhaben zu oft an der Compliance der Patienten.

Zukünftige Studien könnten unter Verwendung ebenso einfacher Arbeitsgedächtnisparadigmen, d.h. ohne Miteinbeziehen von Exekutivfunktionen, unter Zuhilfenahme der funktionellen Kernspintomographie weitere Erkenntnisse über die pathophysiologischen Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den Krankheitsidentitäten Schizophrenie und bipolarer Störung aufzeigen und somit möglicherweise helfen, die klinische Zweiteilung in Schizophrenie und bipolar affektive Störung auch neurobiologisch durch den Nachweis krankheits-spezifischer pathologischer neurofunktionaler Prozesse zu präzisieren.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Abrams R., Redfield J, Taylor MA (1981) Cognitive Dysfunction in Schizophrenia, Affective disorder and Organic Brain Disease. *BR J Psychiatry* 139: 190-4.
- 2) Adler CM, Holland SK, Schmithorst V. Tuchfarber MJ, Strakowski SM (2004) Changes in neuronal activation in patients with bipolar during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 6 (6): 540-9.
- 3) Angst J, Sellaro R (2000) Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* Vol. 48 (6): 445-57.
- 4) Altshuler L, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J (1998) Amygdala Enlargement in Bipolar Disorder and Hippocampal Reduction in Schizophrenia: An MRI Study Demonstrating Neuroanatomic Specificity. *Arch Gen Psychiatry*/Vol. 55, July 1998: 663.
- 5) Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, Li XM, Guze BH, Denikoff K, Tourtellotte W., Post R (1991). *Arch Gen Psychiatry* 48 (5): 482-3.
- 6) Altshuler LL, Ventura j., van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J (2004) Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry* 56 (8): 687-693.
- 7) Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. (2008) Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 38 (6): 771-785.
- 8) Aylward EH, Reiss A, Barta PE, Tien A, Han W, Lee J. Pearlson GD (1994) Magnetic-Resonance-Imaging Measurement of Posterior-Fossa-Structures in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 151 (10): 1448-1452.
- 9) Aylward EH, Roberwillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD (1994) Basal Ganglia Volumes and White-Matter Hyperintensities in Patients with Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry* 151 (5):687-693.
- 10) Badcock JC; Michiel PT, Rock D (2005) Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia an bipolar I disorder. *Cortex*. 42 (&) 753-63.

- 11) Baddeley A (2001) Is Working memory still working?. *Am psychol.* 56 (11): 851-64.
- 12) Baddeley A (2003) Working memory and Language: an overview. *Journal of Communication Disorders* Vol 36 (3): 152-157.
- 13) Baddeley A (2003) Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4: 829-839.
- 14) Bailer U, Aschauer H N, Kasper S (2002) Genetik der Schizophrenie. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 3 (3): 25-31.
- 15) Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001) The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 3 (3): 106-50.
- 16) Bersani G, Quartini A, Piperopoulos O, Ianitelli A., Paolemili M, Pucci D, Di Biasi C, Gualdi G, Pancheri P (2006) Brain abnormalities in schizophrenia: A qualitative comparative study of schizophrenic patients and control individuals assessed by magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroradiology* 33 (3): 152-157.
- 17) Bland RC (1997) Epidemiology of Affective Disorders: A Review. *Can J Psychiatry* 42: 367-377.
- 18) Budson A, Price BH (2005) Review article: current concepts memory dysfunction. *N Engl J Med* 352: 622-9.
- 19) Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am j Psychiatry* 160 (12) 2209-15.
- 20) Coppen (1967) The biochemistry of the affective disorders. *British Journal of Psychiatry.*
- 21) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am j Psychiatry* 148:1474-1486.
- 22) Del Bello MP, Strakowski SM, Zimmermann Me (1991) MRI analysis of the Cerebellum in bipolar disorders: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 21: 63-68.
- 23) Della Sala S, Gray C. Baddeley A. Allamano N, Wilson L (1999) pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologica* 37 (10): 1189-99.

- 24) Dittmann S, Henning-Fast, Gerber S, Seemuller f, riedel M, Severus W, et al. 2008 Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar disorder* 10 (8): 877-887.
- 25) Dohrenwend BP (1975) Sociocultural and Social-Psychological Factors in the Genesis of Mental Disorders. *Journal of Health and Social Behaviour* Vol. 16, No. 4, pp 365-392.
- 26) Elevag B, Goldberg TE (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorders. *Critical reviews in neurobiology* 14 (1): 1-21.
- 27) Emre Bora, Murat Yücel, Christos Pantelis (2010) Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders* 127, (1-3): 1-9.
- 28) Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR. 1995. Verbal working-memory dysfunction in schizophrenia- Use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res* 56 (2): 155-161.
- 29) Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. 2009. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 39 (6): 889-905.
- 30) Giesel Fl, Hohmann N, Seidl U, Kress KR, Schönknecht P, Kauczor U, Schröder J, Essig M (2005) Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen, Untersuchungen mit BOLD-fMRT. *Der Radiologe*, Springer Medizin Verlag.
- 31) Gläsner M (2006) Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei bipolaren affektiven Störungen. Dissertationsschrift.
- 32) Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA (2004) The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar disorders* 6: 171-182.
- 33) Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najit P, Searp Monkul E, Maples N, Velligan DI, Soares JC (2006) Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar disorders* Vol. 8 (2): 117-23.
- 34) Goff DC, Coyle JT (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology an treatment of schizophrenia. *Am j Psychiatry* 158 (9): 1367-77.

- 35) Goldberg TE (1999) Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 39 (2): 127-32.
- 36) Gooding DC, Tallent KA. 2001. The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 189(1): 8-16.
- 37) Gruber O (2001) Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex* 11: 1047-1055.
- 38) Gruber O, von Cramon DY (2001) Domain-specific distribution of working memory process along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters* 297:29-32.
- 39) Gruber O, von Cramon DY (2003) The functional neuroanatomy of human working memory revisited Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *NeuroImage* 19: 797-809.
- 40) Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, et al. 2007. The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 33(1): 49-68.
- 41) Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, Vol. 122, No. 4, 593-624.
- 42) Hill SK, Reilly JL, Harris MSH, Rosen C, Marvin RW, DeLeon O, et al. 2009. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 113(23): 167-175.
- 43) Hsiao YL, Wu YS, Wu JYW, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, et al. 2009. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 11(5): 547-554.
- 44) Janowsky DS, Overstreet DH (1990) Cholinergic dysfunction in depression. *Pharmacol Toxicol* 66 Suppl 3: 100-11.
- 45) Johnson MR; Morris NA, Astur RS, Calhoun VD, Mathalon DH, Kiehl KA, Pearlson GD (2006) A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 60 (1): 11-21.
- 46) Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Colter N (1989) Temporal lobe structure as determined by nuclear

- magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (6): 736-41.
- 47) Keefe RSE, LeesRoitman SE, Dupre RL. 1997. Performance of patients with schizophrenia and a pen and paper visuospatial working memory task with short delay. *Schizophr Res* 26(1): 9-14.
 - 48) Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z (2001) Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychological Medicine* Vol. 31 (5): 915-22.
 - 49) Kiriike N, Izumiya Y, Nishiwaki S, Maeda Y, Nagata T, Kawakita Y (1988) TRH-test and DST in schizoaffective mania, mania and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 24 (4): 415-22.
 - 50) Krabbendam L, Arts B, Van Os J, Aleman A (2005) Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorders: a quantitative review. *Schizophrenia research* 80 (2-3): 137-149.
 - 51) Kurtz MM, Gerraty RT. 2009. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23(5): 551-562.
 - 52) Lennox Rh, Gould TD, Maji HK (2002) Endophenotypes in bipolar disorder. *Am j Med Genet* 114: 391-406.
 - 53) Lopez-Larson MP, Del Bello MP, Zimmernann ME, Schwiers ML, Strakowski SM (2002) Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorders: *Biol Psychiatry* 52 (2). 93-100.
 - 54) Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D (2011) Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorder* 13 (4): 334-42.
 - 55) Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S (1999) Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry* Vol. 45 (9): 1128-1137.
 - 56) Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rausch SL (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48 (2): 99-109.

- 57) Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M (2004) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders* Vol. 6 (3): 224-32.
- 58) Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Salamero M (2004) Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 161: 262-270.
- 59) McGrath J, Chapple B, Wright M (2001) working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta psychiatr Scand* 103 (3) : 181-188.
- 60) Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SCR, Simon A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL, Seal M, Murray RM, Ferrier IN, Young AH, Curtis VA (2004) A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder : evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar disorder* 2004: 550-564.
- 61) Monkul ES, Malhi GS, Soares JC (2003) Mood disorders- A review of structural MRI studies. *Acta Neuropsychiatrica* 15: 368-380.
- 62) Mueser KG, McGurk SR (2004) Schizophrenia. *The Lancet* Vol. 363, 9426: 2063-2072.
- 63) Neale B, Sklar P (2015) Genetic analysis of schizophrenia and bipolar disorder reveals polygenicity but also suggests new directions for molecular interrogation. *Current Opinion in Neurobiology* 30: 131-138.
- 64) Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49(12): 975-982.
- 65) Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001) Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 (7): 1105-13.
- 66) Quraishi S, Frangou S (2002) Neuropsychology of bipolar disorder: A review. *Journal of affective disorders* 72 (3): 209-226.
- 67) Repovs S, Baddeley A (2006) The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* Vol. 139 (1): 5-21.

- 68) Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz CH, Koeppel RA (2000) Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of cognitive neuroscience* Vol. 12 (1): 14-18.
- 69) Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB (2006) A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 93: 105-115.
- 70) Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ (2000) Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine* 30: 1025-1036.
- 71) Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Harenski K, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2001) Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* Vol. 50 (4): 271-280.
- 72) Saunders RC, Klachans BS, Bachevalier J, Weinberger DR (1998) Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 393 (6681): 169-71.
- 73) Scherk H, Reith W, Falkai P (2004) Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. *Der Nervenarzt* 10.1007/s00115-004-1706-7.
- 74) Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM, Munro CA, et al. 2007. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 62(2): 179-186.
- 75) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high density in the schizophrenic cortex a morphometric analysis of prefrontal area-9 and occipital area-17. *Archives of General Psychiatry* 52 (10): 805-818.
- 76) Selemon LD, Rajkowska G (2003) Cellular pathology in the dorsolateral prefrontal cortex distinguishes schizophrenia from bipolar disorder. *Current Molecular Medicine* Vol. 3 (5): 427-736.
- 77) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, Mc Carley RW (2001) A review of fMRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research* Vol. 45 (1): 1-52.
- 78) Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc. Natl. Acad. Sc.* Vol. 95: 12061-12068.
- 79) Squire, L. R. (1992): Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. In: *Psychological Review* 99, S. 195-231.

- 80) Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S, Geddes JR, Goodwin G, Frangou S. 2009. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 21(4) : 336-356.
- 81) Stevens AA, Goldman-Rakic PS, Gore JC, Fulbright RK, Wexler BE (1998) Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 55 (12) 1097-103.
- 82) Stokes PE, Sikes CR (1991) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disorders. *Annu Rev Med* 42: 519-31.
- 83) Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM (2005) The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry* 10 (1): 105-116.
- 84) Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, Wahlberg KE, Saarela O, Seitamaa M, Kaleva M et al. (1994) The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiatry* (23): 20-6.
- 85) Tienari P, Wynne LG et. al (2004) Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long- term follow- up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* 184: 216-222.
- 86) Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH (2005) Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 186: 32-40.
- 87) Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS. 1998. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55(12): 1093-1096.
- 88) Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (1): 16-25.
- 89) Zilles D (2006) Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten. Dissertationsschrift.
- 90) Zurowski B, Gostzyk J, Grön G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, Spitzer M, Reske SN, Walter H (2002) Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *NeuroImage* Vol. 15 (1): 45-5.

- 91) Frangou S, Kington J, Raymont V, Shergill S, Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry* Vol 23, Issue 4: 300-308.
- 92) Gruber O, Tost H, Heseler I, Schmael C, Scherk H, Ende G, Ruf M, Falkai P, Rietschel M Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Hum Brain Mapp.* 2010 Jan, 31 (1): 115-25.

7. **Publikation**

David Zilles, Raphael Jung, Eva Gruber, Peter Falkai & Oliver Gruber
Differential working memory performance as support for the Kraepelinian
dichotomy between schizophrenia and bipolar disorder?
An experimental neuropsychological study using circuit-specific working
memory tasks
The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 00: 1-10

8. Dank

Ich danke meinen Eltern, Hartmut und Sigrid Jung, die mich stets unterstützt haben, auf die ich mich immer verlassen konnte und die mir immer Vorbild bleiben werden.

Ich danke meiner Ehefrau Martina, die mich moralisch, kulinarisch und EDV-technisch unterstützt hat und meinen wundervollen Kindern Jakob und Elias für die erfrischenden und gerne angenommenen Ablenkungen vom Schreibtisch.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber für die Ermöglichung der Doktorarbeit, die gute Betreuung sowie die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Eva Gruber, die für die Probandenzuteilung zuständig war und uns die psychopathologischen Skalen näher gebracht hat.

Ein großer Dank geht an das Team des Imaging-Labors, besonders an Tobias Melcher, den wir immer fragen konnten, wenn SPSS uns zur Verzweiflung brachte. Dank auch an die Probanden und Mitdoktoranden Steffi Burkhardt, Florian Wild, Eva Becker, Christina Babilon, Dr. med. Michaela Gläsner und Dr. med. David Zilles für die gute Mit- und Zusammenarbeit. Frau Natascha Heinen, Herrn Dr. Becker und Helmut Bouillon sei ebenfalls für ihre Unterstützung herzlichst gedankt. Ein Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. M. Strittmatter fürs Korrekturlesen.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund und Mitdoktoranden Michael Daub für die gute Zusammenarbeit, die vielen geliehenen Zigaretten und die guten Tipps danken.

Wadgassen, November 2017